

**SYNTHESE UND EIGENSCHAFTEN VON
5 - ARYLIDEN - TETRONSÄUREN**

Michael Haas

1974

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

SYNTHESE UND EIGENSCHAFTEN VON

5 - ARYLIDEN - TETRONSÄUREN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Ludwig-Maximilians-Universität München



vorgelegt von

Michael Haas

aus Uffenheim

München 1974



1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-D. Stachel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Th. Severin

Tag der mündlichen Prüfung: 30. April 1974

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und
Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München
auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Hans-Dietrich Stachel

angefertigt.

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung dieser
Arbeit spreche ich Herrn Professor Dr.H.-D.Stachel meinen
herzlichen Dank aus.

Für ihre Mitarbeit danke ich Frau Stekker, Frau Krentel-
Popescu und Herrn Seligmann.

INHALTSVERZEICHNIS

Allgemeiner Teil

1.	Einleitung	1
2.	Reaktion von Bis -trifluormethyl-benzyliden-dioxolanon mit CH-Aciden	5
2.1	Umsetzung mit Malonester	5
2.2	Umsetzung mit Acetessigester	17
2.3	Umsetzung mit Malonsäuredinitril	20
2.4	Umsetzung mit Cyanessigester	22
2.5	Umsetzung mit Acetondicarbonester	29
2.6	Umsetzung mit Benzoylaceton	30
2.7	Umsetzung mit weiteren CH-Aciden	34
3	Umsetzung weiterer Dioxolanone mit CH-Aciden	34
3.1	Bis-trifluormethyl-cinnamyliden-dioxolanon	34
3.2	Bis-trifluormethyl-benzyl-dioxolanon	36
3.3	Tetraperfluormethyl-N-cyclohexyl-iminodioxolanon	37
4.	Reaktionen der 5-Aryliden-Tetronsäuren	38
4.1	Acylierung	38
4.2.	Reaktionen an der exocyclischen Doppelbindung	40
4.3	Reaktion in 3-Stellung	41

4.4	Reaktionen der Enoläther	52
4.4.1	Umsetzung mit Aminen	52
4.4.2	Umsetzung mit CH-Aciden	57
4.4.3	Reaktion unter Ringspaltung	58
	Zusammenfassung	66
	Literaturverzeichnis	68
	Experimenteller Teil	70-116

1. 5-Benzyliden-2,2-bis-trifluormethyl-1,3-dioxolan-4-on (12)
2. 5-Benzyliden-4-hydroxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbon-säuremethylester (14)
3. 5-Benzyliden-4-hydroxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbon-säureäthylester (15)
4. 5-Benzyliden-4-methoxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbon-säuremethylester (16)
5. 5-Benzyliden-4-methoxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbon-säureäthylester (17)
6. 5-Benzyliden-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on (18)
7. 5-Benzyliden-4-hydroxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbon-säure-tret-butylester (19)
8. 5-Benzyl-4-hydroxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbon-säuremethylester (21)
9. 5-Benzyl-4-hydroxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-äthylester (22)
10. 5-Benzyl-4-methoxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbon-säuremethylester (23)
11. 5-Benzyl-4-methoxi-2-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carbon-säure-äthylester (24)
12. 5-Benzyl-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on (25)
13. 5-Benzyl-4-methoxi-2,5-dihydrofuran-5-on (26)
14. 3-Acetyl-5-benzyliden-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on (27)
15. 3-Acetyl-5-benzyliden-4-methoxi-2,5-dihydrofuran-2-on (28)
16. 3-Acetyl-5-benzyl-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on (29)

17. 3-Acetyl-5-benzyl-4-methoxy-2,5-dihydrofuran-2-on (30)
18. 5-Benzyliden-3-(3-hydroxi-4-trifluoro-3-triflourmethyl-butan-1-on-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-on (31)
19. 2-Amino-5-benzyliden-3-cyano-4,5-dihydrofuran-4-on (34)
20. 5-Benzyliden-3-cyano-2-(dimethylamino-methylenamino)-4,5-dihydrofuran-2-on (35)
21. 2-Cyano-3,4-dihydroxi-5-phenyl-pentadien-(2,4)-1-säure-äthylester (36)
22. 5-Benzyliden-4-hydroxi-2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäureäthylester (37)
23. 5-Benzyliden-4-hydroxi-2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäuremethylester (38)
24. 5-Benzyliden-3-cyano-4-hydroxi-2,4-dihydrofuran-2-on (39)
25. 5-Benzyliden-2-amino-3,4-dihydrofuran-4-on (41)
26. 5-Benzyliden-2-imino-4-methoxy-2,4-dihydrofuran (42)
27. 2-Amino-5-benzyliden-4-oxo-4,5-dihydrofuran-2'4'-dinitro-phenylhydrazon (43)
28. 5-Benzyliden-2-(dimethylamino-methylenamino)-4,5-dihydrofuran-4-on (44)
29. 3-(5-Benzyliden-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on-3-yl)3-oxo-propionsäuremethylester (46)
30. 3-(5-benzyliden-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on-3-yl)-3-oxo-propionsäureäthylester (47)
31. 3-Acetyl-4,5-diphenyl-2-hydroxi-cyclopenta-2,4-dien-1-on (48)

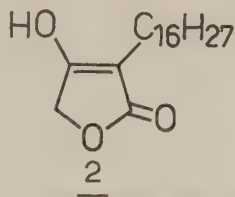
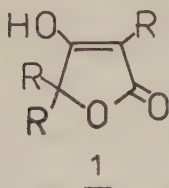
32. 9-Acetyl-7,8-diphenyl-cyclopentadieno-[5',4'-b]-1H-pteridin (49)
33. 5-Cinnamyliden-2,2-bis-trifluormethyl-2,3-dioxolan-4-on (52)
34. 5-Cinnamyliden-4-hydroxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäuremethylester (53)
35. 5-Cinnamyliden-4-hydroxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäureäthylester (54)
36. 5-Cinnamyliden-4-hydroxi-2-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-tetr-butylester (55)
37. 5-Cinnamyliden-4-methoxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäuremethylester (56)
38. 5-Cinnamyliden-4-methoxi-2,5-dihydrofuran-2-on (57)
39. 5-Cinnamyliden-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on (58)
40. 5-Benzyl-2,2-bis-trifluormethyl-1,3-dioxolan-4-on (60)
41. 4-Acetoxi-5-benzyliden-2,5-dihydrofuran-2-on (62)
42. 4-Benzoyloxi-5-benzyliden-2,5-dihydrofuran-2-on (63)
- 44.3 3-Benzoyl-5-benzyliden-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on (64)
45. 5-Benzyliden-3-brom-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on (67)
46. 3,3'-Methylen-bis-(5-benzyliden-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on) (69)
47. 3,5-Bis-benzyliden-tetrahydrofuran-2,4-dion (71)
48. 5-Benzyliden-3-cinnamyliden-tetrahydrofuran-2,4-dion (72)
49. 5-Benzyliden-3-(3-indolyl)-methylen-tetrahydrofuran-2,4-dion (73)

50. 3,3'-Benzyliden-bis-(5-benzyliden-4-hydroxi-2,5-dihydro-furan-2-on) (74)
51. 3,3'-Cinnamyliden-bis-(5-benzyliden-4-hydroxi-2,5-dihydro-furan 2-on) (75)
52. 3,3'-Cinnamyliden-bis-(5-benzyliden-4-methoxi-2,5-dihydro-furan-2-on) (76)
53. 5-Benzyliden-3-(1-phenyl-äthyliden)-tetrahydrofuran-2,4-dion (77)
54. 3-(6-Benzyliden-2,5-dioxo-spiro-2,3-perhydro-oxepin-3-yl)-1-phenyl-propen-1) (79)
55. 5-Benzyliden-3-isopropyliden-tetrahydrofuran-2,4-dion (82)
56. 5-Benzyliden-4-methoxi-3-(1-propen-2-yl)-2,5-dihydro-furan-2-on (83)
57. 5-Benzyliden-3-dimethylaminomethylen-terahydrofuran-2,4-dion (84)
58. 5-Benzyl-3-dimethylaminomethylen-tetrahydrofuran-2,4-dion (85)
59. 5-Benzyliden-3-hydroximethylen-tetrahydrofuran-2,4-dion (86)
60. 5-Benzy-3-hydroximethylen-terahydrofuran-2,4-dion (87)
61. 5-Benzyliden-3-(5benzyliden-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on-3-yl-methylen)-tetrahydrofuran-2,4-dion (88)
62. 3-Acetyl-5-benzyliden-4-morpholino-2,5-dihydrofuran-2-On (89)

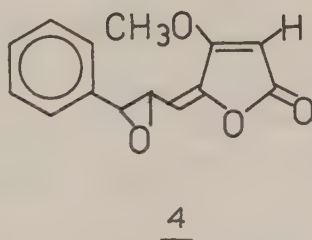
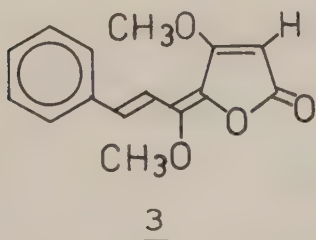
63. 3-Acetyl-4-benzylamino-5-benzyliden-2,5-dihydrofuran-2-on (90)
64. 5-Benzyliden-2-oxo-4-phenylhydrazino-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-methylester (91)
65. 4-Benzylamino-5-benzyliden-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-äthylester (92)
66. 5-Benzyliden-4-morpholino-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäureäthylester (93)
67. 5-Benzyliden-4-methylamino-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-tert-butylester (94)
68. 5-Benzyliden-4-methoxy-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-tert-butylester (97)
69. 5-Benzyl-2-oxo-4-phenylhydrazino-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäuremethylester (97)
70. 3-[2-(-2-Hydroxystyryl)]-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on (98)
71. (5-Benzyliden-3-methoxycarbonyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-4-yl)-malonsäuredimethylester (99)
72. (5-Benzyliden-3-äthoxycarbonyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-4-yl)-cyanessigsäuremethylester (100)
73. 5-Benzyliden-4-methoxy-2,5-dihydrofuran-2-on (101)
74. 2-Benzyl-4-methoxy-cyclopenten-1,3-dion (104)

1. Einleitung

Als Tetronsäuren bezeichnet man Verbindungen vom Typ des 4-Hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-ons 1. Substituierte Tetronsäuren sind mehrfach als Inhaltsstoffe niederer und neuerdings auch höherer Pflanzen isoliert worden^{1,2)}. So wurde in verschiedenen Umbelliferenarten die Substanz 2 gefunden³⁾.

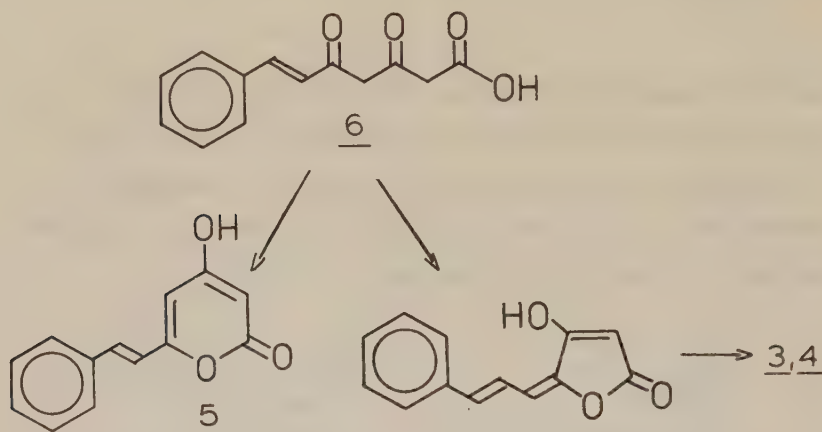


R.Hänsel und A.Pelter⁴⁾ gewannen aus *Piper sanctum* die Tetronsäure-Derivate 3 und 4.

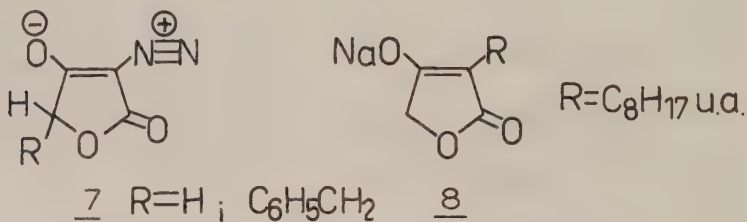


Man nimmt an, daß die Substanzen 3 und 4 mit den α -Pyronen der Kawa-Droge *Piper methysticum* 5 biogenetisch verwandt sind, indem sie aus der gleichen, bei Piper-Arten nachgewiesenen β -Tricarbonylverbindung 6 gebildet werden⁵⁾. Beide Verbindungs-

typen zeigen pharmakologisch ähnliche Eigenschaften⁺⁾.



Auch unter synthetischen Tetronsäure-Derivaten finden sich pharmakologisch interessante Substanzen. Hier sind die von L.Pons und H.Veldstra hergestellten Diazo-Tetronsäuren zu erwähnen, die eine starke Wachstums hemmung auf Staph.aureus und E.coli ausüben⁶⁾.



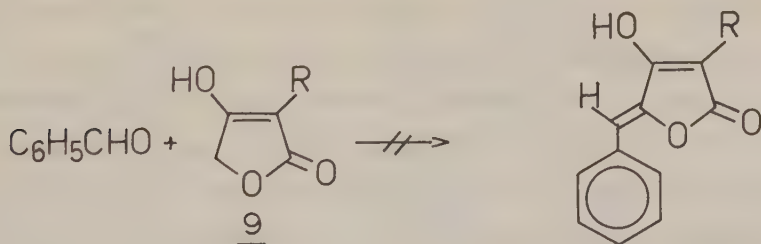
Die Natriumsalze von 3-Alkyl-Tetronsäuren 8 sind von B.Reichert als Lösungsvermittler für Aminophenazon vorgeschlagen worden⁷⁾.

^{+) vgl. auch Seite 35f}

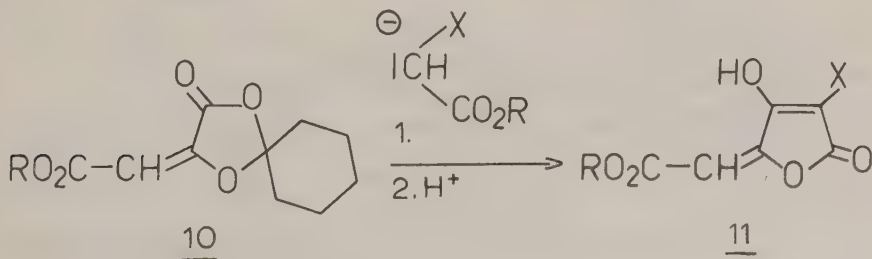
Dabei soll die Wirkung des Analgeticums potenziert werden.

Während Tetronsäuren wie 2 auf mehreren, seit langem bekannten Wegen dargestellt werden können^{8,9)}, fehlt unseres Wissens ein genügend variabler Syntheseweg für 5-Alkyliden-Tetronsäuren; nur wenige Vertreter sind bisher synthetisiert worden¹⁰⁾. Im Hinblick auf ihre Reaktionen wie auch ihre pharmakologischen Eigenschaften interessierte uns besonders die Herstellung dieser Verbindungen.

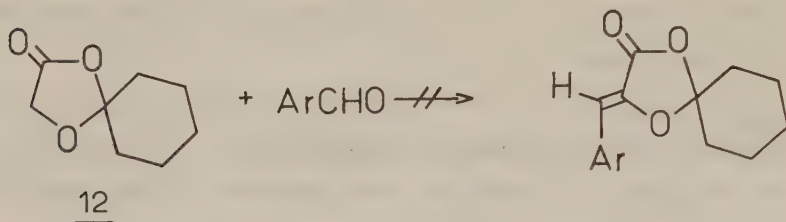
Vorversuche ergaben, daß die Kondensation der Tetronsäure 2 mit Aldehyden nicht gelingt - eine Reaktion, die bei Thiatetronsäuren glatt abläuft¹¹⁾.



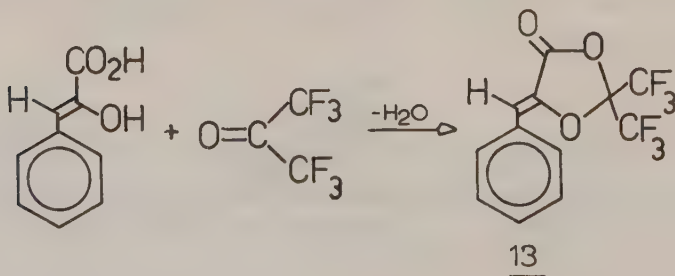
Als geeignet erschien uns die Variation einer von E. Blumenthal beschriebenen Tetronsäure-Synthese¹²⁾, die von dem 1,3-Dioxolanon 10 ausgeht:



Auf diese Weise können jedoch bisher nur 5-Methoxycarbonylmethylen-Tetrone 11 erhalten werden. Für die beabsichtigte allgemeinere Synthese benötigten wir die 10 analogen Aryliden-Dioxolanone. Da es nicht gelang, das unsubstituierte Dioxolanon 12 mit Aldehyden zu kondensieren, bedienten wir uns einer Methode von K.Burger und F.Weygand¹³⁾. Sie stellten durch



Kondensation von Hexafluoraceton mit α -Keto-oder α -Hydroxycarbonsäuren eine Reihe von substituierten Dioxolanonen her, so auch das 5-Benzyliden-2,2-bis-trifluormethyl-1,3-dioxolan-4-on 13. Wir modifizierten diese Synthese durch Zusatz katalytischer Mengen von p-Toluolsulfonsäure und konnten damit eine Steigerung der Ausbeute auf über 90% erzielen. Aus 13 sollten nun durch Reaktion mit CH-Aciden die gewünschten 5-Benzyliden-Tetrone zugänglich sein.

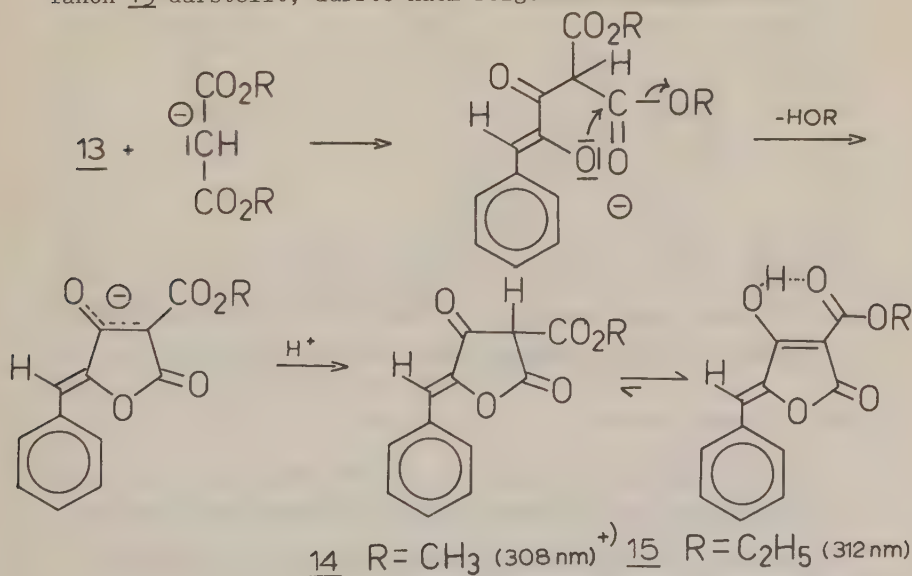


2 Reaktion von Bis-trifluormethyl-benzyliden-dioxolanon mit

CH-Aciden

2.1 Umsetzung mit Malonester

Setzt man 13 mit Kalium-Malonester bei 20° in Dimethoxyäthan um, so erhält man zunächst ein farbloses Kaliumsalz, das in Wasser leicht löslich ist. Aus dieser Lösung wird durch Ansäuern mit verdünnter Salzsäure in guter Ausbeute die 3-Methoxycarbonyl-5-benzyliden-Tetronsäure-14 ausgefällt. Die Reaktion, die eine Acylierung der CH-aciden Verbindung durch das Dioxolanon 13 darstellt, dürfte nach folgendem Schema ablaufen:



Mit Malonsäurediäthylester erhält man die analoge Äthylverbindung 15, die bereits auf anderem Weg hergestellt wurde¹⁰⁾.

+) Die UV-Spektren sind, soweit nicht anders angegeben, in Methanol aufgenommen.

14 löst sich in Hydrogencarbonatlösung und gibt rote Eisen-III-Reaktion, was auf das Vorliegen einer Keto-Enol-Tautomerie hinweist. Eine Aussage über die Lage dieses Gleichgewichts erlaubt das NMR-Spektrum (Abb.1). Das Signal bei δ 9,2 für die enolische Hydroxylgruppe entspricht der Intensität eines Protons, die Methoxigruppe gibt ein scharfes Signal. Daraus läßt sich schließen, daß 14 ganz überwiegend in der Enolform vorliegt. Dies gilt auch für weniger polare Lösungsmittel wie z.B. Chloroform.

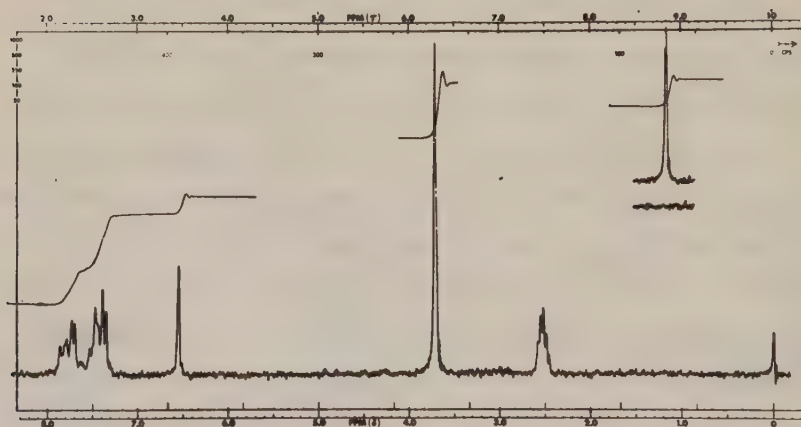


Abb. 1 : NMR-Spektrum von 14 in d_6 -DMSO

Im IR-Spektrum (Abb.2) weist eine breite Bande bei 2900-3300 cm^{-1} auf ein chelatisiertes -OH hin. Man findet weiter zwei charakteristische Carbonylfrequenzen bei 1775 cm^{-1} für die Enol-Lacton-Carbonylgruppe und bei 1660 cm^{-1} für den chelati-

sierten Carbonester. 14 liegt also in fester wie in gelöster Form überwiegend als Enol vor. Diese Beobachtung ist für viele Tetrone Säuren charakteristisch und wird durch zahlreiche Beispiele analoger Verbindungen bestätigt⁸⁾. Auch die 3-Alkoxycarbonyl- Tetram- und-Thiatetrone Säuren sind praktisch vollständig enolisiert^{14,15)}.

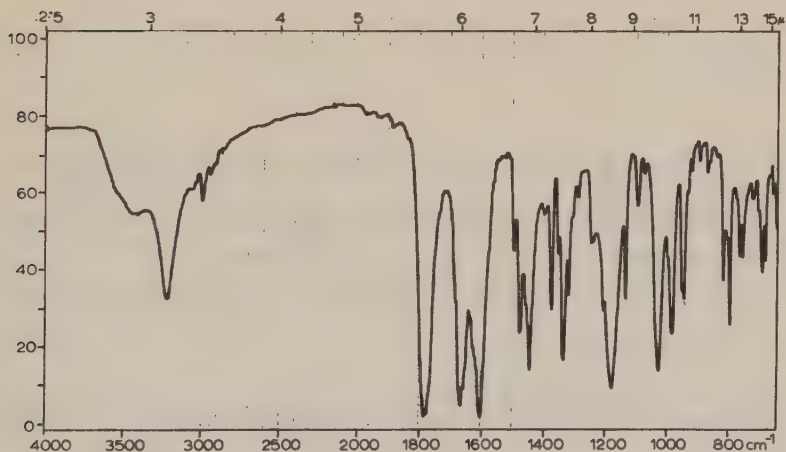
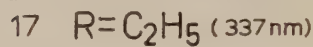
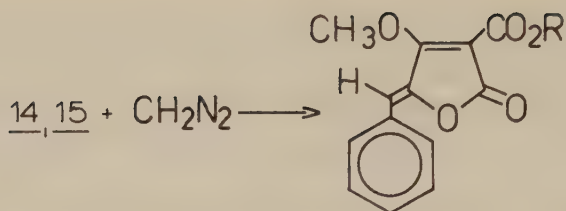


Abb. 2 : IR-Spektrum von 14 in KBr ⁺⁾

14 und 15 lassen sich mit Diazomethan oder Methyljodid/Silberoxid quantitativ in die Enoläther (16,17) überführen.

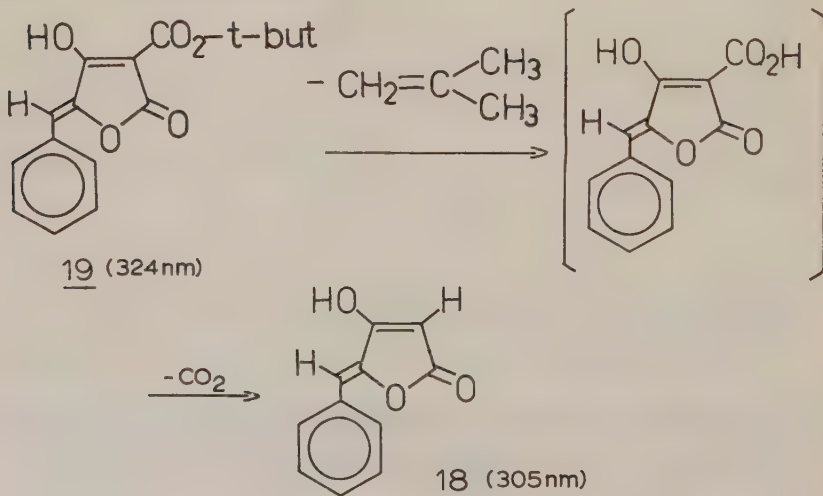
Im IR-Spektrum von 16 ist durch Aufhebung der Chelatisierung die Frequenz der Estercarbonylschwingung um 65 cm^{-1} auf

⁺⁾ alle Infrarotspektren wurden in KBr aufgenommen.



1715 cm⁻¹ erhöht, die Enollacton-Bande liegt kaum verändert bei 1780 cm⁻¹.

Um zu der 3-unsubstituierten Tetronsäure 18 zu gelangen, setzen wir 13 mit Malonsäure-di-t-butylester um und erhielten in mäßiger Ausbeute den Ester 19. Durch Pyrolyse bei 125° kann über die nicht faßbare Carbonsäure die Benzyliden-Tetronsäure 18 gewonnen werden.



Wie das Kernresonanzspektrum (Abb. 3) zeigt, liegt auch 18 nur in der Enolform vor. Jedenfalls sind in d-Aceton, d-Dioxan oder d-DMSO keine Anzeichen für das Vorliegen der Ketoform gegeben.

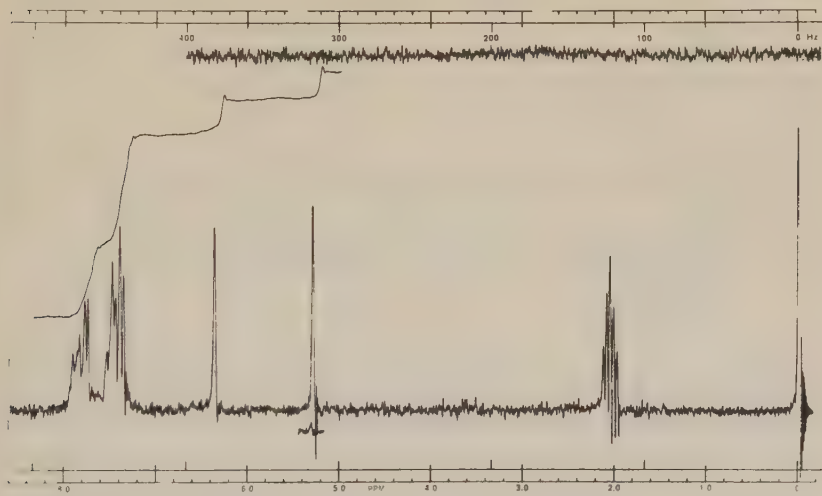


Abb. 3 : NMR-Spektrum von 18 in d_6 -Aceton

Die entsprechenden Thiatetron- und Tetramsäuren bilden dagegen lösungsmittelabhängige Gleichgewichte zwischen Keto- und Enolform, wobei polare Lösungsmittel die Enolformen begünstigen^{15,16}). Die große Enolisierungstendenz der Tetronsäuren geht einher mit höherer Acidität verglichen mit den Heteroanalogen (siehe Tab. 1) .

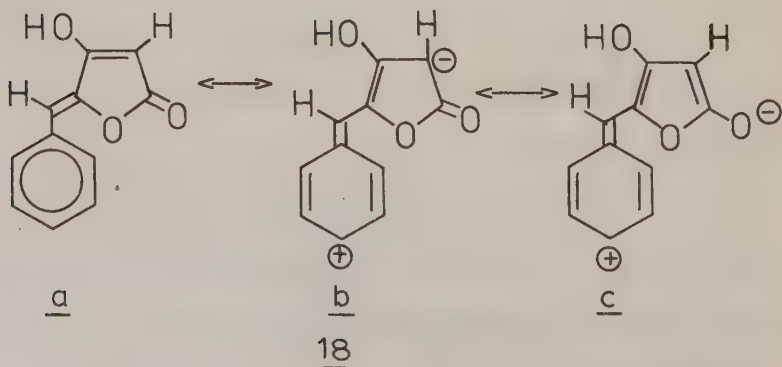
Die Signale für die aromatischen Protonen im NMR-Spektrum von 18 (Abb. 3) sind stark aufgespalten, wobei die Resonanzen der Ortho-Protonen gegenüber den restlichen um etwa 0,5 ppm nach tieferem Feld verschoben sind. Dies spricht für eine Teilnahme des Phenylrestes an der Mesomerie im Sinne der Grenz-

	pK_s
5-Benzyliden-Thiatetronsäure	4,45
5-Benzyliden-Tetramsäure	5,05
5-Benzyliden-Tetronsäure (<u>18</u>)	4,34
Dihydro- <u>18</u>	4,39
3-Methoxycarbonyl- <u>18</u>	4,33
3-Äthoxycarbonyl- <u>18</u>	4,20
3-Acetyl- <u>18</u>	4,28

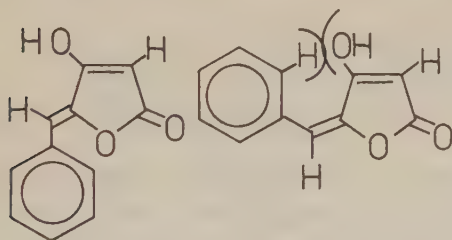
Tab. 1 : pK_s - Werte von Tetron-, Thiatetron- und Tetram-Säuren.

strukturen a, b und c. Die Strukturen b und c können nur dann beteiligt sein, wenn beide Ringe koplanar angeordnet sind.

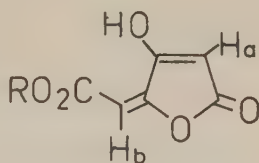
Wie das Dreiding- Stereomodell von 18 zeigt, ist eine ebene Anordnung des Moleküls jedoch nur dann möglich, wenn die Z-Konfiguration vorliegt, da in E-18 der Phenylrest durch die OH-Gruppe sterisch behindert wäre.



Für das Vorliegen des Z-Isomeren zumindest bei 18, wahrscheinlich aber bei allen hier genannten Benzyliden-Tetronsäuren, spricht noch eine andere Beobachtung. Es fehlt im NMR-Spektrum von 18 eine Aufspaltung der beiden Vinylprotonen-Signale, wie sie im Falle der E-Anordnung durch long-range-Kopplung zu erwarten wäre ¹⁷⁾ und auch bei einer sehr ähnlichen Tetronsäure 20 mit E-Konfiguration festgestellt wurde.



Z-Konfig. 18 E-Konfig.



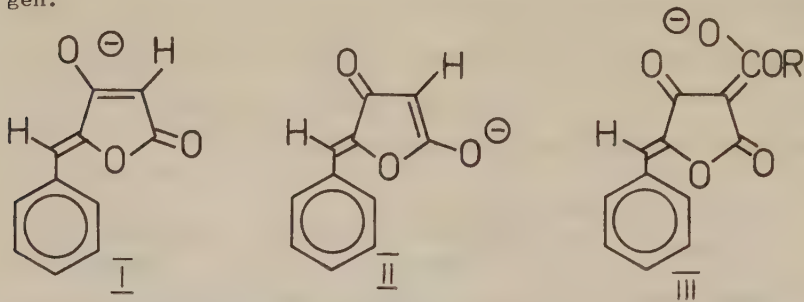
20 $J_{a,b} = 2 \text{ Hz}$

Da 20 durch photochemische Isomerisierung aus seiner Z-Form erhalten werden kann, haben wir dies auch bei 18 versucht. Wir fanden weder hierbei noch bei anderen Reaktionen Hinweise auf das Auftreten von geometrischen Isomeren.

Das Ringsystem der Benzyliden-Tetronsäuren ist weitgehend stabil auch unter Bedingungen, bei denen Lactone sonst aufgespalten werden. So kann man 18 eine Stunde lang in 10%iger Kalilauge auf 130° erhitzen, ohne daß eine Reaktion eintritt. dies dürfte auf eine Teilnahme der mesomeren Struktur II am Grundzustand des Anions zurückzuführen sein, die einen nucleophilen Angriff am Lacton verhindert.

Bei 14 kommt weiter Resonanzstruktur III hinzu, die erklärt, daß auch die Estergruppe unter diesen Bedingungen nicht

hydrolysiert wird. III ist zusätzlich dadurch begünstigt, daß hier alle C-Atome des Rings exocyclische Doppelbindungen tragen.



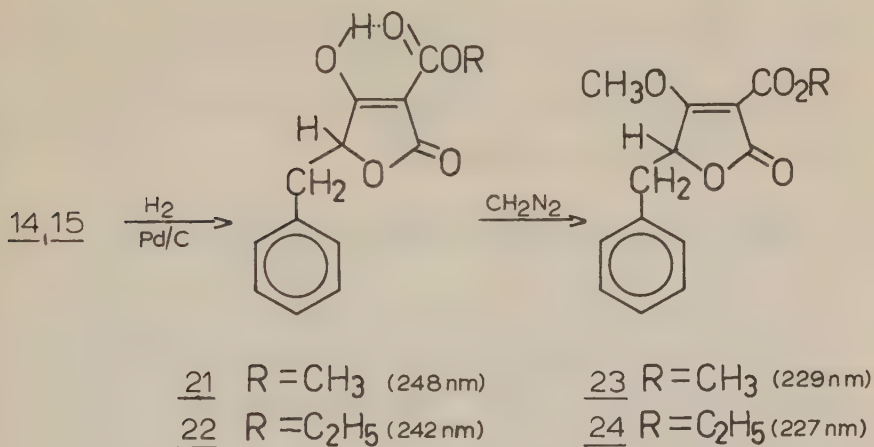
Schwierig gestaltet sich auch die saure Esterhydrolyse. Erhitzt man 14 mit äthanolischer Salzsäure längere Zeit unter Rückfluß, so erhält man nur ein Produktgemisch, in dem sich noch reichlich Ausgangssubstanz nachweisen läßt. Das erwartete Produkt 18 scheint nicht vorhanden zu sein. Das Auftreten von 18 bei der Hydrolyse läßt sich jedoch dadurch nachweisen, daß man dem Hydrolysenansatz Zimtaldehyd zusetzt; Intermediär gebildetes 18 kondensiert dann zu der schwerlöslichen 3-Alkyliden-Verbindung 72 (siehe auch Seite 44).

Leichter verläuft die Hydrolyse bei den Heteroanalogen:

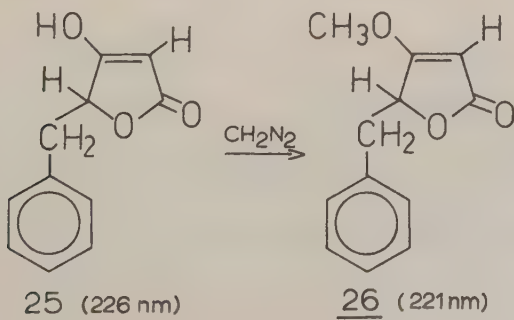
3-Alkoxycarbonyl-Thiatetronsäuren werden schon durch Kochen in Wasser ¹⁵⁾, entsprechende Tetramsäuren durch 10%ige KOH ¹⁴⁾ zu den 3-unsubstituierten Verbindungen hydrolysiert und decarboxyliert.

Interessant schien in diesem Zusammenhang das Verhalten der 5-Benzyl-Tetronsäuren. Durch-katalytische Hydrierung von 14 bzw. 15 mit Palladium-Aktivkohle in Dioxan oder Essig-

ester erhält man in glatter Reaktion die 5-Benzyl-Tetronsäuren 21 bzw. 22 und daraus mit Diazomethan die Enoläther 23 bzw. 24, letztere als farblose Öle.



Die Estergruppe der gesättigten Verbindungen 21 oder 22 läßt sich leicht alkalisch oder sauer hydrolysieren. Die entstehenden β -Ketocarbonsäuren decarboxylieren sofort und man erhält die 3-unsubstituierte Verbindung 25, die mit Diazomethan 26 liefert.



Auch die Benzylverbindungen 21, 22 und 25 liegen vollständig enolisiert vor, jedenfalls geben die NMR- und IR-Spektren keinen Hinweis auf einen Anteil von Keto-Tautomeren.

In den NMR-Spektren der Benzyltetronsäuren fällt die komplizierte Aufspaltung der Signale der CH_2 -Protonen auf, die mit dem 5-ständigen Proton des Furanrings koppeln. Abbildung 4 zeigt als Beispiel das NMR-Spektrum

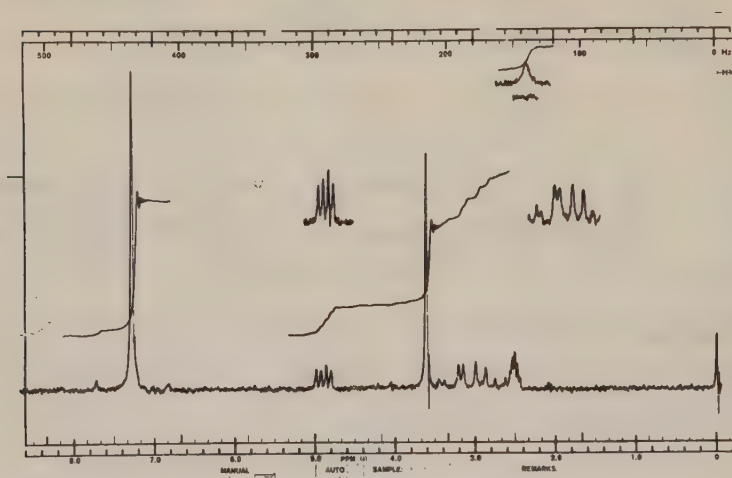
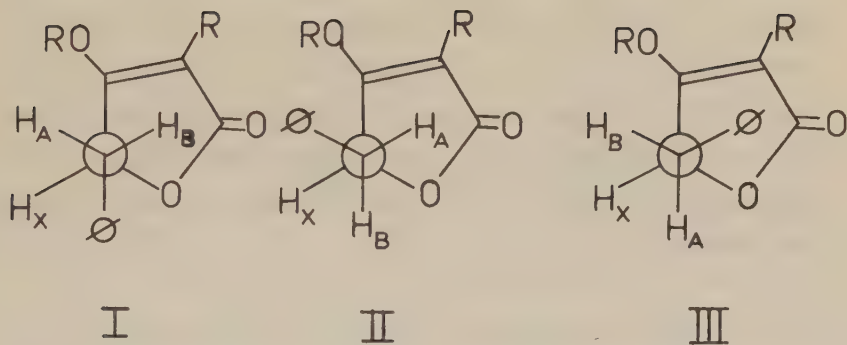


Abb. 4: NMR-Spektrum von 21 in d_6 -DMSO

von 21 (zentriert CH_2 δ 2,9; CH 4,9). Wird das Spektrum bei verschiedenen Temperaturen gemessen, so tritt keine Veränderung auf, was das Vorliegen einer Rotationsbehinderung ausschließt. Als Ursache für die Kopplung kommt daher die Chiralität des C-Atoms 5 in Frage. Betrachtet man nämlich die drei Vorzugskonformationen, so erkennt man, daß bei keinem der Rotameren I bis III die Wasserstoffatome H_A und H_B exakt gleiche Umgebung

haben¹⁹⁾.



H_A und H_B sind infolgedessen magnetisch nicht äquivalent und erleiden verschiedene chemische Verschiebung. Dies führt zu einem Spektrum vom ABX - Typ, das theoretisch vier Linien für das Methinproton H_x und acht Linien für die CH_2 -Gruppe (H_A und H_B) zeigen müßte. Abb. 4 stimmt damit gut überein.

Interessant ist ein Vergleich der UV-Spektren der gesättigten mit denen der Benzyliden-Tetronsäuren. Bei letzteren hat die Methylierung der OH-Gruppe eine *b a t h o c h r o m e* Verschiebung der UV-Maxima um 25-27 nm zur Folge, wie dies auch bei analogen Tetramsäuren beobachtet worden ist. Bei den hydrierten Tetronsäuren dagegen findet man nach der Methylierung eine *h y p s o c h r o m e* Verschiebung um 15-19 nm, was auch beim Übergang von Acetessigester zum β -Methoxy-Crotonsäure-ester eintritt.

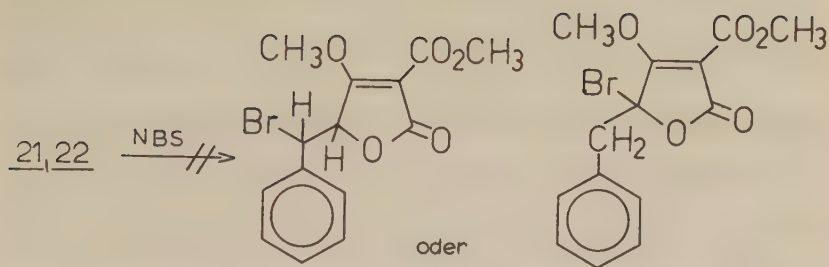
Diese Tatsachen könnten folgende Gründe haben:

Bei den Benzyliden-Tetronsäuren stört die Hydroxylgruppe den Bindungsausgleich in dem Hauptchromophor, einem durch die Estergruppe erweiterten Phenylbutadiensystem. Dieser Störeffekt dürfte durch die Chelatisierung noch verstärkt werden⁺). Nach der Methylierung kommt man wegen Fortfall der Chelatisierung und dem geringeren mesomeren Effekt der Methoxygruppe zu einem ungestörteren konjugierten System mit bathochrom verschobenem Absorptionsmaximum.

Bei den Benzyl-Tetronsäuren, die kein Phenylbutadiensystem, sondern den α, β -ungesättigten Ester als Hauptchromophor besitzen, wirkt die chelatisierte Hydroxylgruppe als stärker auxochrome Gruppe auf die endocyclische Doppelbindung. Wir finden nach der Methylierung daher eine hypsochrome Verschiebung.

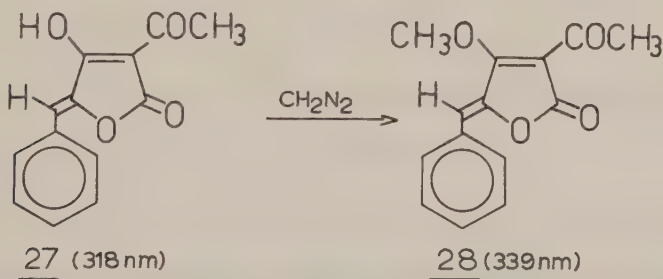
Um die 5-Benzyl-Tetronsäuren in die Benzyliden-Verbindungen überzuführen, versuchten wir, an 21 oder 22 mit N-Bromsuccinimid (NBS) eine Allylbromierung durchzuführen; durch Abspaltung von HBr sollte dann 14 bzw. 15 entstehen. Doch 21 und 22 reagierten nicht mit NBS.

⁺)Damit stimmt die Beobachtung überein, daß bei der Methylierung von 18, das kein Chelat bilden kann, zu 100 (siehe Seite 55) nur eine bathochrome Verschiebung um 11 nm eintritt.



2.2 Umsetzung mit Acetessigester

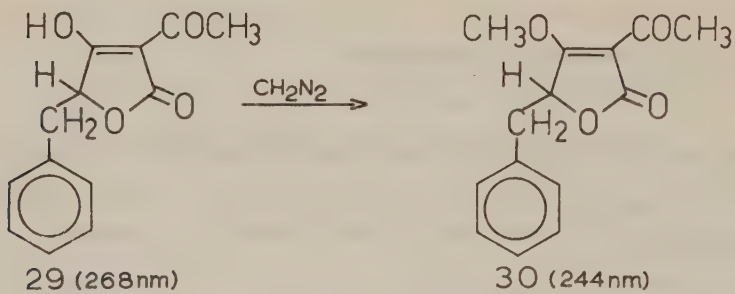
Läßt man das Dioxolanon 13 mit dem Kaliumsalz des Acetessigesters reagieren, so erhält man, wie erwartet, die Acetyltetronsäure 27.



Das NMR-Spektrum weist auf völlige Enolisierung der Substanz hin.

Im IR-Spektrum von 27 sehen wir im Carbonylbereich zwei starke Banden, die der α,β -ungesättigten, chelatisierten Acetylgruppe (1640 cm^{-1}) und dem Vinyl-Lacton (1775 cm^{-1}) zugeordnet werden können. Im UV-Spektrum tritt das Absorptionsmaximum um 20 nm langwelliger auf als beim Ester 14. Dies ist verständlich, weil die Eigenresonanz der Acetylgruppe den Bindungsausgleich entlang des Phenylbutadiensystems weniger schwächt als eine Alkoxycarbonylgruppe.

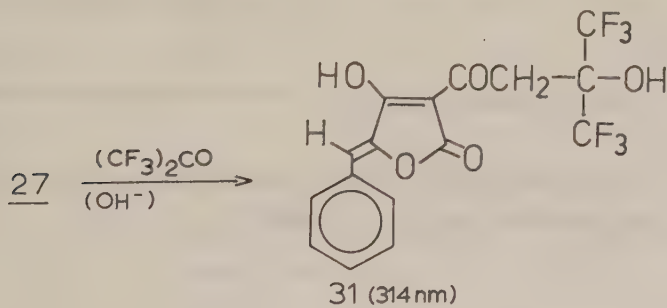
Ausgehend von 27 wurden noch die Verbindungen 28, 29, 30 hergestellt.



Bei der Herstellung von 27 fällt noch ein zweites Produkt an. Die Elementaranalyse und das Massenspektrum ergeben eine Zusammensetzung $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{O}_3\text{F}_6$, was rechnerisch der Addition von einem Äquivalent Hexafluoraceton an 27 entspricht. Die spektralen Daten stimmen weitgehend mit 27 überein. So weisen die Absorptionsmaxima im Carbonylbereich das IR-Spektrums (1775 cm^{-1} und 1650 cm^{-1}) auf die Erhaltung der 5-Benzyliden-Tetronsäure-Struktur hin. Auch das UV-Maximum (314 nm) ist kaum verschoben im Vergleich mit 27 (318 nm).

Wie 27 gibt die neue Substanz eine positive Eisenchlorid-Reaktion in Methanol und bildet wasserlösliche Alkalisalze.

Das NMR-Spektrum (Abb.5) hingegen zeigt anstatt des CH_3 -Signals von 27 (δ 2,5) ein Singulett mit der Intensität von 2 H (δ 3,5), die innerhalb von zwei Stunden durch D_2O ausgetauscht werden; das OH-Signal im sweep offset entspricht 2 Protonen und verschwindet ebenfalls nach Zugabe von D_2O . Daraus geht hervor, daß sich 27 in Gegenwart von Alkali an das bei der Reaktion freiwerdende Hexafluoraceton addiert und den tertiären Alkohol 31 bildet. Der Beweis ist durch Umsetzung der reinen Komponenten 27 und Hexafluoraceton leicht zu erbringen. Immerhin ist das Zusammenfallen der Signale für die beiden verschiedenen OH-Gruppen im NMR-Spektrum erstaunlich.



Bei Durchsicht der Literatur fanden wir ein Beispiel für eine formal ähnliche Additionsreaktion. R.A.Braun ließ auf das Dioxolan 32 bei 150° Hexafluoraceton einwirken und erhielt

den Alkohol 33 ²⁰⁾:

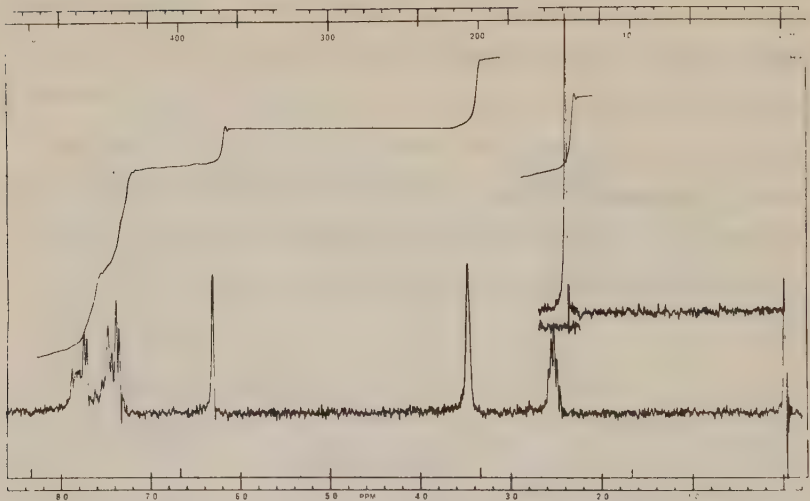
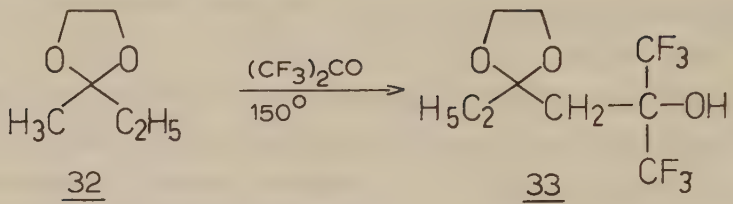
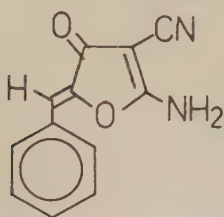


Abb. 5 : NMR-Spektrum von 31 in d_6 -DMSO

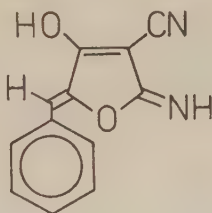
2.3 Umsetzung mit Malonsäuredinitril

Aus dem Kaliumsalz des Malonsäuredinitrils erhält man bei der Umsetzung mit dem Dioxolanon 13 in guter Ausbeute eine

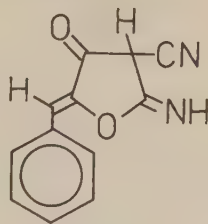
hochschmelzende, farblose Substanz. Die Elementaranalyse ergab die Zusammensetzung $C_{12}H_8O_2N$. Nimmt man an, daß die Reaktion prinzipiell wie beim Malonester verläuft, so können dem Produkt die Strukturen 34 a-c zukommen.



a 34 (310 nm)



b



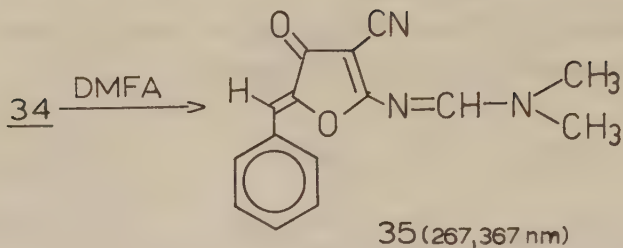
c

Das NMR-Spektrum, gemessen in d-DMSO, spricht für das Vorliegen von 34 a. Neben dem aromatischen Multipllett taucht im Bereich aliphatischer Protonen nur ein Signal bei δ 6,7 für das exocyclische Vinylproton auf. Im sweep offset findet man ein Signal von der Intensität zweier Protonen für die NH_2 -Gruppe.

Im IR-Spektrum tritt eine scharfe Carbonylabsorption bei 1700 cm^{-1} auf; zwei Banden bei 3000 und 3250 cm^{-1} könnten der NH_2 -Gruppe von 34 a entsprechen.

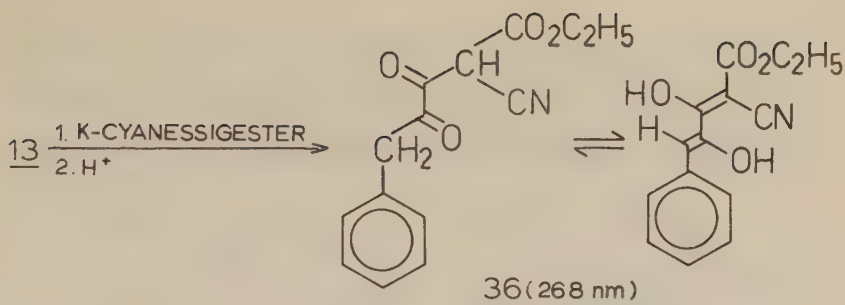
Damit in Übereinstimmung steht die Beobachtung, daß die Substanz mit Eisen-III-chlorid keine Färbung gibt. In Methanol oder Äther reagiert 34 nicht mit Diazomethan, und durch Umsetzung mit Dimethylformamid -Dimethylacetal (DMFA) erhält

man das Formamidin 35 :



2.4 Umsetzung mit Cyanessigester

Bei der Reaktion von 13 mit K-Cyanessigester entstehen zwei Produkte: Beim Ansäuern des Reaktionsgemisches erhält man neben einem schmierigen Anteil einen flockigen Niederschlag, der bei 85⁰ schmilzt und eine rote Eisenchloridreaktion gibt. Das IR-Spektrum dieser Verbindung zeigt eine Nitrilbande und zwei Carbonylschwingungen bei 1725 cm⁻¹ und 1665 cm⁻¹. Dadurch ist das Vorliegen der erwarteten 3-Cyan-Tetronsäure ausgeschlossen. Im NMR-Spektrum (Abb. 6) sind drei austauschbare Protonensignale zu sehen. Wir nehmen daher an, daß zunächst die offenkettige Verbindung 36 entstanden ist, die in Lösung enolisiert auftritt, zum Teil offenbar in der Bis-Enolform.



Aus dem schmierigen Rückstand der Cyanessigester-Umsetzung kristallisiert nach längerem Stehen eine zweite farblose Substanz vom Schmelzpunkt 265° , die sich durch die Elementaranalyse als 36 isomer erweist. Da die Nitrilbande im IR-Spektrum fehlt, dürfte es sich um das Cyclisierungsprodukt von 26, 37 handeln. Tatsächlich läßt sich isoliertes 36 leicht

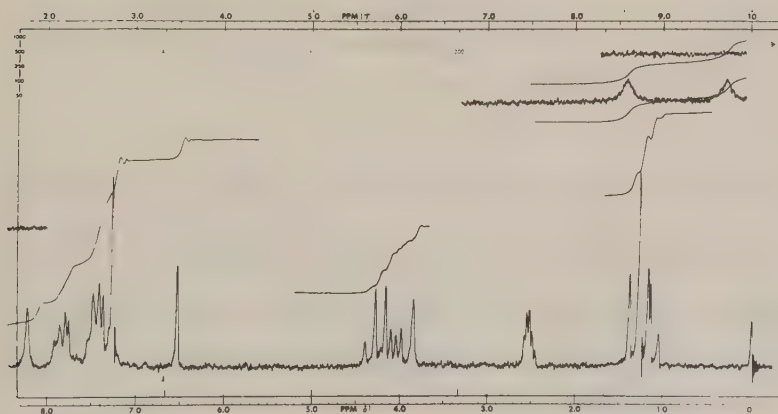
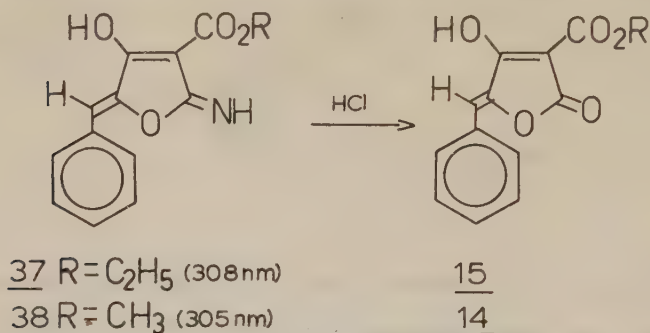


Abb. 6 : NMR-Spektrum von 36 in d_6 -DMSO

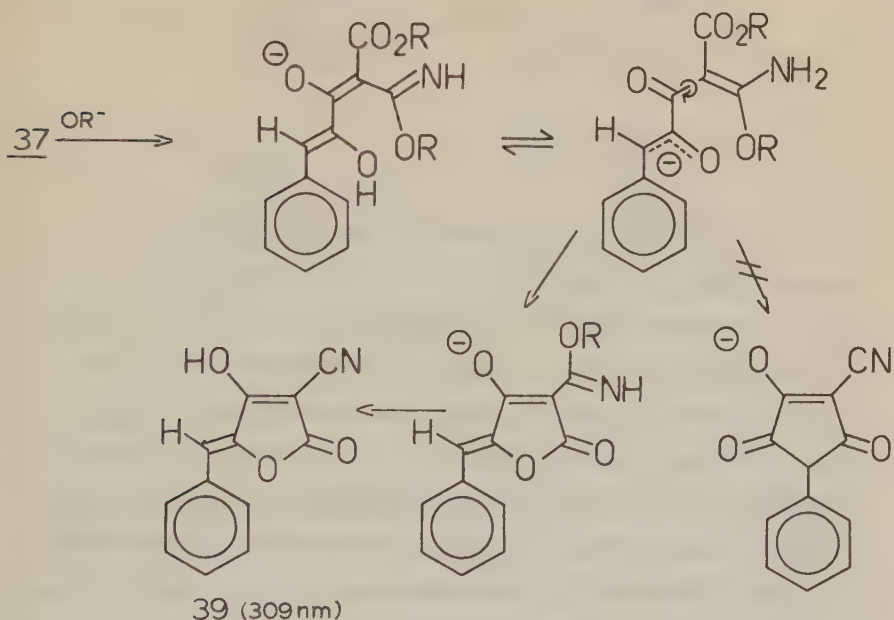
in 37 überführen, indem man die Substanz in Äthanol erhitzt. Bei der Umsetzung von 13 mit K-Cyanessigsäure-Methyl-ester wurde ausschließlich das cyclische Produkt 38 erhalten.



Die Carbonester 37 und 38 liegen im Gegensatz zu dem analogen Nitril 34 nach Aussage der Spektren in gelöster wie in fester Form vollständig als Enol vor. Für diesen Unterschied dürfte die Möglichkeit der Wasserstoffbrückenbildung bei 37/38 entscheidend sein. Mit 10%iger, äthanolischer Salzsäure können 37 und 38, allerdings in schlechten Ausbeuten, zu den entsprechenden Tetronsäuren hydrolysiert werden.

Erhitzt man 36 oder 37 mit K-Äthylat in Äthanol, so erhält man eine Verbindung von der Zusammensetzung $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{O}_4\text{N} = \text{37} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Die Vermutung, daß bei dieser Umsetzung die Alkoholkomponente der Estergruppe austritt, wird dadurch bestätigt, daß man aus 38 dieselbe Substanz erhält. das IR-Spektrum zeigt eine Nitrilbande bei 2240 cm^{-1} und eine scharfe Absorption

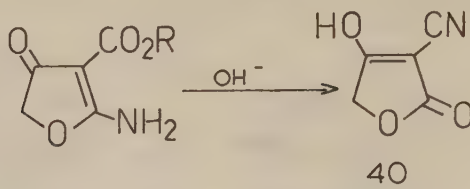
bei 2930 cm^{-1} für ein nicht chelatisiertes -OH . Die Lage des UV-Maximums ist nahezu unverändert. Diese Daten sprechen dafür, daß 39 vorliegt. Die Umlagerung dürfte den folgenden Verlauf nehmen:



Das formulierte offenkettige Zwischenprodukt hätte auch die Möglichkeit zu einer andersartigen Cyclisierung, nämlich - in Analogie zur Umlagerung der Vulpinsäure - unter Bildung eines Cyclopentantrion-Derivats (vgl. auch Seite 62). Dafür fanden wir jedoch keinen Hinweis.

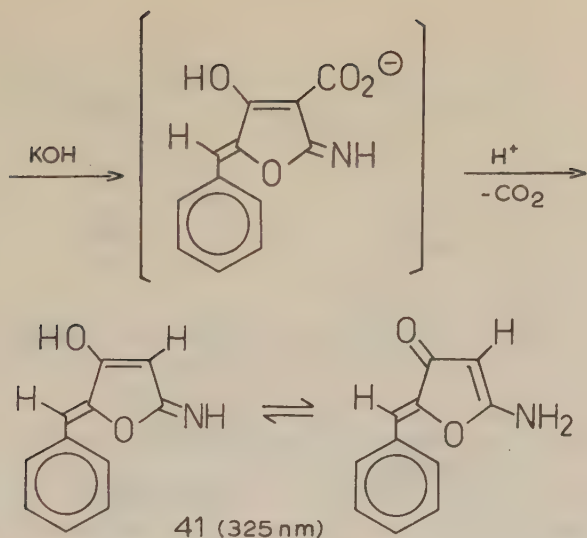
Der zur Bildung von 39 führende Reaktionsablauf hat seine Parallele in der von R. Anschütz beschriebenen Umlagerung von

Amino-oxo-dihydrofuran zur Cyantetroneinsäure 40 ²¹⁾).



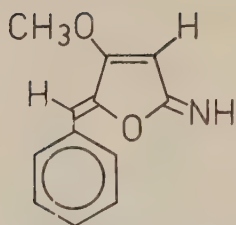
Anders als bei dieser Umsetzung kann man jedoch 39 nicht durch Erhitzen von 37 in Kalilauge erhalten: läßt man auf 37 oder 38 20%ige wässrig-methanolische Kalilauge in der Hitze einwirken, so isoliert man nach dem Ansäuern eine Substanz, die im IR-Spektrum weder eine Nitril- noch eine Estercarbonylbande zeigt. Das Produkt löst sich in Hydrogencarbonatlösung und bildet in Gegenwart von Wasser ein rotes Farbsalz mit Eisen-III-chlorid. Aus den Analysendaten ergibt sich, daß durch Esterverseifung und Decarboxylierung 41 entstanden ist.

Nach den Erfahrungen mit 37/38 (Chelatisierung) einerseits und 39 (keine Chelatisierungsmöglichkeit) andererseits war zu erwarten, daß 41 als vinyloges Säureamid vorliegt. Tatsächlich stellt sich jedoch ein Keto-Enol-Gleichgewicht ein: im NMR-Spektrum von 41 in d-DMSO erscheinen die Signale der beiden Vinylprotonen verdoppelt, im sweep offset findet man drei Signale. Aus der Integration des Spektrums ist zu schließen, daß Keto- und Enolform in etwa gleicher Konzentration vorliegen. Zudem reagiert 41 - anders als 34 - in Gegenwart von Methanol

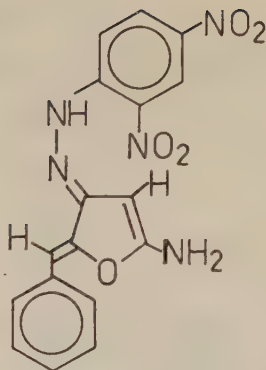


mit Diazomethan unter Bildung des Methyläthers 42. Den Beweis für die O-Methylierung liefern das Ausbleiben der FeCl_3 -Reaktion und die Lage des Methylgruppensignals im NMR-Spektrum von 42 (δ 3,9); eine N-CH_3 -Gruppe müßte bei höherem Feld in Resonanz treten. Im sweep offset ist nur ein Signal zu sehen, das langsam mit D_2O austauscht, wie es für ein NH-Proton zu erwarten ist.

Andererseits reagiert das Keto-Tautomere von 41 leicht mit Dinitrophenylhydrazin unter Bildung des Hydrazons 43, das sich durch kräftig rote Farbe und hohen Zersetzungspunkt auszeichnet; Verbindungen vom Typ des Carbonesters 37 bilden unter diesen Bedingungen kein Hydrazon, sondern es entstehen

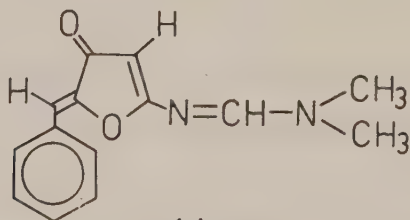


42 (325nm)



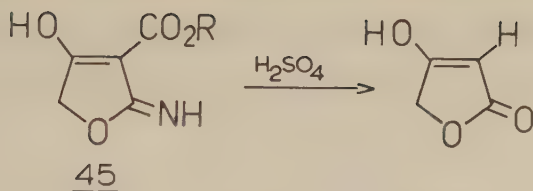
43 (323 nm)

wasserlösliche Armoniumsalse. Mit Dimethylformamid-Dimethyl-acetal erhält man aus 41 das Formamidin 44. Elementaranalyse, Spektren und fehlende Eisenchlorid-Reaktion bestätigen diese Struktur.



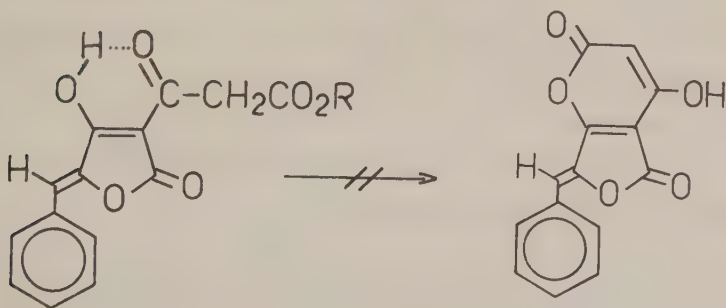
44 (320 nm)

41 wird beim Kochen mit verdünnter Mineralsäure nicht verändert im Gegensatz zu 37 und- laut Literatur- auch 45 ²²⁾, die unter gleichen Bedingungen zu Tetronsäuren hydrolysiert werden.



2.5 Umsetzung mit Acetondicarbonester

Aus Kalium- Acetondicarbonsäure-Dimethyl- bzw. Diäthylester und 13 erhält man in mäßiger Ausbeute die Tetronsäuren 46 bzw. 47. Die angegebene Formulierung ergibt sich aus den NMR- und UV-Spektren, die keine Enolisierung in der β -Ketoester-Seitenkette erkennen lassen. Dies dürfte auf die Chelatisierung der Verbindungen zurückgehen. Allerdings erhält man- anders als bei der Acyl-Tetronsäure 27 - mit Diazomethan keine einheitlichen Reaktionsprodukte.



46 R = CH₃ (312nm)

47 R = C₂H₅ (313nm)

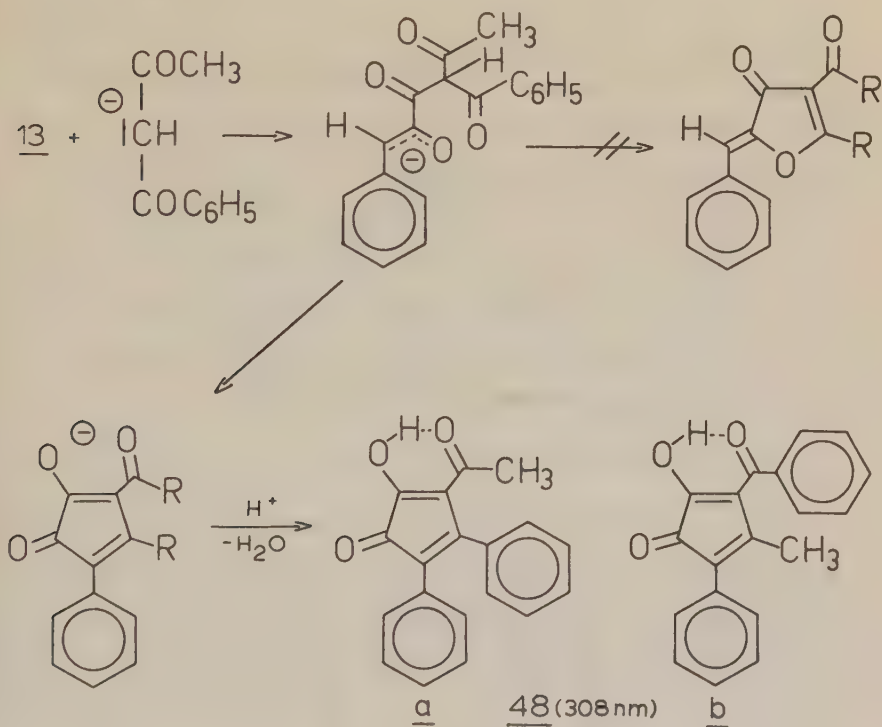
✓ Versuche, 46 zum α -Pyron zu cyclisieren, verliefen negativ. Mit Polyphosphorsäure oder H_2SO_4 /Eisessig erhält man schwer trennbare Gemische, während sich beim Erhitzen auf 130° in Diphenyläther die Substanz nicht verändert.

2.6 Umsetzung mit Benzoylaceton

Interessant schien die Erweiterung auf β -Diketone als Reaktionskomponenten für 13 zu sein. Hierbei wären als Produkte anstelle von Tetronsäuren Furan-4-on-Derivate zu erwarten gewesen. Bei der Reaktion von 13 mit dem Kaliumsalz des Benzoylacetons färbt sich die Lösung intensiv grün. Durch Zusatz von Äther kann in guter Ausbeute ein grünes Salz isoliert werden, das sich in Wasser oder Äthanol mit tintenblauer Farbe löst, die bei der Zugabe von verdünnter Salzsäure nach rot umschlägt. Setzt man der wässrigen Salzlösung Lauge zu, so kann aus der sich rasch nach gelb entfärbenden Lösung beim Ansäuern Phenylbrenztraubensäure isoliert werden. Wird das Salz in Äther suspendiert und unter Kühlung mit saurem Ionenaustauscher behandelt, so erhält man die dem Salz zugrundeliegende Säure als farblose Substanz vom Schmelzpunkt 120° .

Die beschriebenen Farberscheinungen der neuen Verbindung machen das Vorliegen des zunächst erwarteten Furanons unwahrscheinlich. Dagegen sind die Beobachtungen vereinbar mit der Annahme, daß eines der Cyclopentadien-Derivate 48 vorliegt:

im Primärschritt wird Benzoylacetone vom Dioxolanon 13 acyliert, das entstehende Anion unterliegt der Aldolkondensation zum stark gefärbten mesomeren Anion von 48.



Die Elementaranalyse sowie die Spektren der Verbindung entsprechen der Formulierung 48. Im IR-Spektrum sehen wir zwei Carbonylbanden bei 1680 und 1705 cm^{-1} , zwei Banden im Bereich der C=C Doppelbindung bei 1610 und 1595 cm^{-1} sowie eine Resonanz, die auf ein chelatisiertes -OH hinweist. NMR-Spektrum:

OH bei δ 10,5 , CH_3 bei δ 1,6 . Demnach liegt eine einheitliche Verbindung vor; eine Unterscheidung zwischen den Isomeren a und b ist anhand dieser Spektraldaten nicht möglich.

Dazu läßt sich das Massenspektrum (Abb. 7) heranziehen. Die Abspaltung von Keten und einem Acetylradikal aus dem Molekölion entsprechend den Bruchstücken m/e 248 und m/e 247, sowie das Auftreten von Acetylkationen bei der Masse m/e 43 beweisen Struktur 48 a. Ein Peak für das Benzoylkation (m/e 105), das aus 48 b entstehen würde, fehlt. Das Massenspektrum beweist auch, daß die Substanz monomer vorliegt und nicht unter Diels-Alder-Reaktion dimerisiert, wie dies von anderen Cyclopentadienonen bekannt ist.

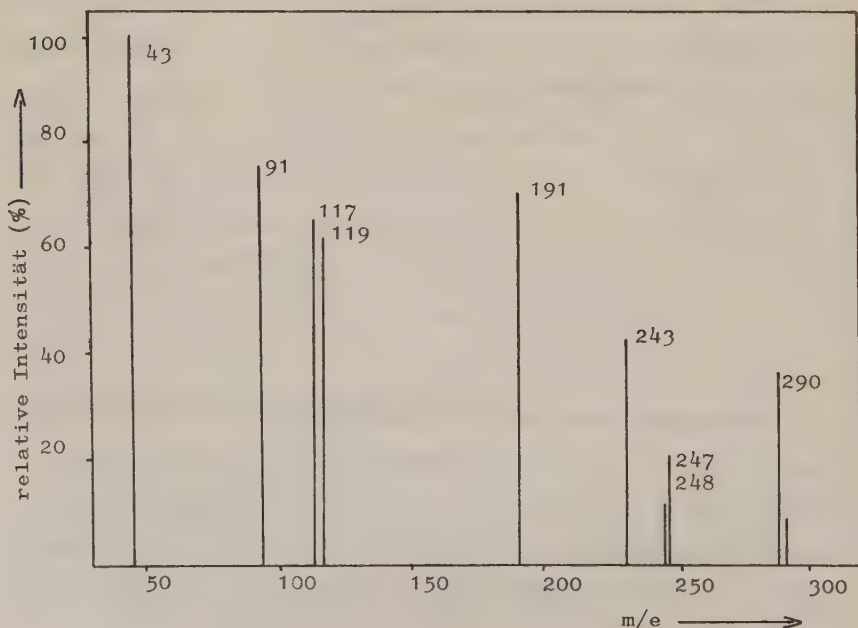
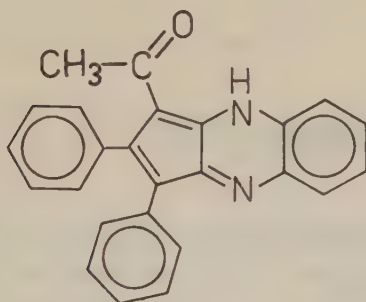


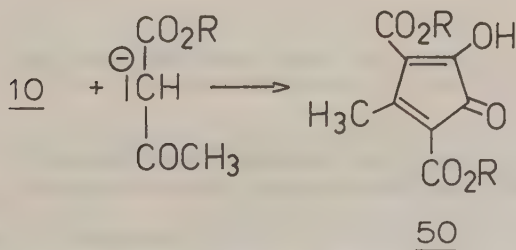
Abb. 7: Massenspektrum von 48

Trotz Enolisierung verhält sich 48 als α -Diketon und reagiert mit o-Phenylendiamin quantitativ zum Chinoxalin. Nach den Spektren liegt die violettgefärbte Verbindung in der tautomeren Form 49 vor.



49 (328,562 nm)

Eine analoge Reaktion beobachtete E. Blumenthal¹²⁾ bei der Umsetzung des Dioxolanons 10 mit Kalium-Acetessigester. Es wurde das Cyclopentadienon 50 erhalten, das ein intensiv gefärbtes Mono-Kaliumsalz bildet und ebenfalls mit o-Phenylendiamin kondensierbar ist.



Demgegenüber wurde bei der Umsetzung von 13 mit Kalium-Acet-essigester wie erwähnt als Hauptprodukt die Acyl-Tetronsäure 27 erhalten; doch deutet die dabei auftretende starke Färbung darauf hin , daß auch hier in geringem Umfang Aldolkondensation eintritt.

2.7 Umsetzung mit weiteren CH-Aciden

Eine Reihe von Versuchen, 13 mit weiteren CH-aciden Verbindungen zur Umsetzung zu bringen, verlief ergebnislos, zB. bei Verwendung von Phenylessigester, Acetylaceton oder Dibenzoylmethan. Bei den Umsetzungen sind intensive Farben zu beobachten, einheitliche Reaktionsprodukte konnten jedoch nicht erhalten werden.

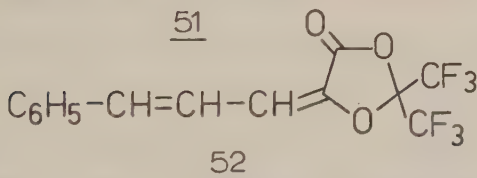
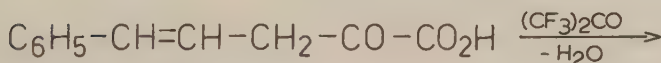
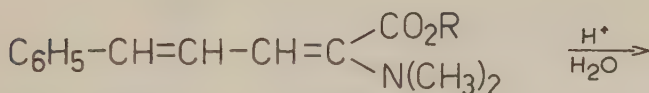
Zusammenfassend kann man sagen, daß die Umsetzungen offenbar nur dann glatt verlaufen, wenn die Acidität genügend groß ist und der Kohlenstoff Ladungsschwerpunkt im Anion der CH-Aciden ist.

3 Umsetzungen weiterer Dioxolanone mit CH-Aciden

3.1 Bis-trifluormethyl-cinnamyliden-dioxolanon

Um zu den pharmakologisch interessanten Cinnamyliden-Tetron-

säuren zu gelangen, mußten wir zunächst Styrylbrenztraubensäure 51 darstellen. Der Weg über das Cinnamyliden-Azlacton analog der Phenylbrenztraubensäure-Synthese brachte zu geringe Ausbeuten. Als günstiger erwies sich die Methode von L.Horner und E.O.Renth²³⁾, bei der man von Zimtaldehyd und Dimethylaminoessigester ausgeht:



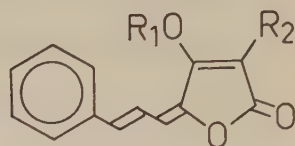
Mit Hexafluoracetone in DMSO erhält man das noch nicht beschriebene Dioxolanon 52. Das chemische Verhalten der angenehm riechenden Substanz ist ähnlich 13; seine Reaktion zu den Verbindungen 53-58 verläuft glatt (Tab. 2).

57 ist isomer mit Dehydrokawain 59, das als Muskelrelaxans mit mephenesinartiger Wirkung und als Strychnin-Antagonist pharmakologisch interessant ist²⁴⁾. Substanzen der Kawain-

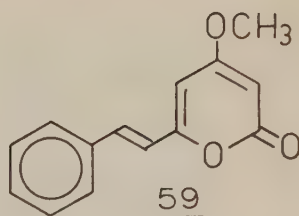
gruppe sind in verschiedenen Arzneipräparaten der Geriatrie enthalten²⁵⁾. 57 und 58 zeigten beim pharmakologischen Screening keine auffallende Wirkung.

	R ₁	R ₂	nm
<u>53</u>	H	CO ₂ CH ₃	350
<u>54</u>	H	CO ₂ C ₂ H ₅	349
<u>55</u>	H	CO ₂ -t-C ₄ H ₉	340
<u>56</u>	CH ₃	CO ₂ CH ₃	365
<u>57</u>	CH ₃	H	343
<u>58</u>	H	H	333

Tab. 2 : Cinnamyliden-Tetronsäuren



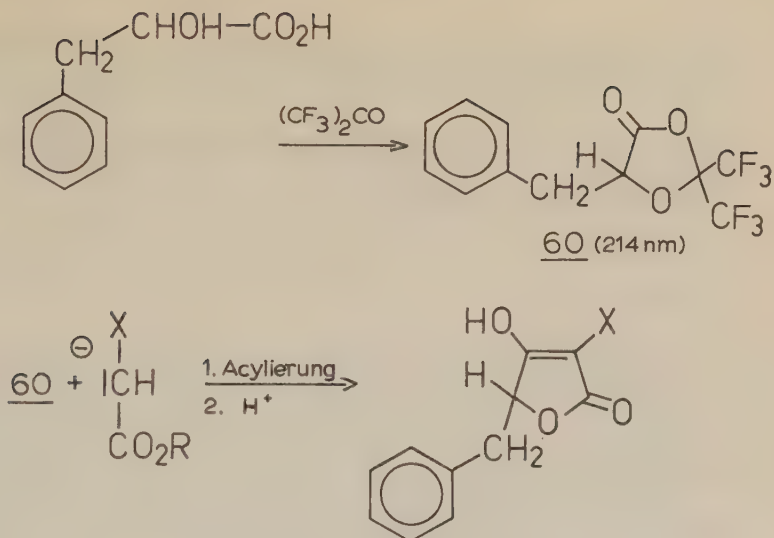
53 - 58



59

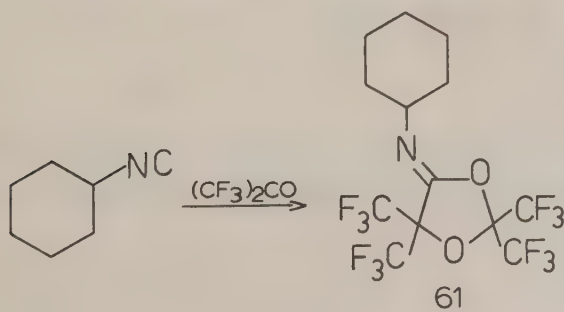
3.2 Bis-trifluormethyl-benzyl-dioxolanon

Mit Phenylmilchsäure kondensiert Hexafluoraceton glatt zu dem mono-substituierten Dioxolanon 60. Seine Reaktion mit CH-Aciden liefert die entsprechenden Benzyltetronsäuren. Auf diese Weise sind die bisher durch Hydrierung erhaltenen Verbindungen einfacher und in besserer Ausbeute zugänglich.



3.3 Tetra-perfluormethyl-N-cyclohexyl-iminodioxolanon

Aus Cyclohexylisocyanid und Hexafluoraceton stellten W.J. Middleton und Mitarbeiter ²⁶⁾ das Iminodioxolanon 61 her. Wir versuchten, 61 mit den Anionen CH-acider Verbindungen umzusetzen, konnten aber auch unter schärferen Bedingungen keine Reaktion erzwingen. Auch gegen Hydrolyse und Aminolyse erweist sich 61 als stabil.

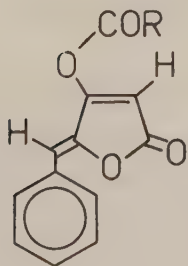


4 Reaktionen der 5-Aryliden-Tetronsäuren

Im folgenden sollen einige Reaktionen der hergestellten Verbindungen beschrieben werden.

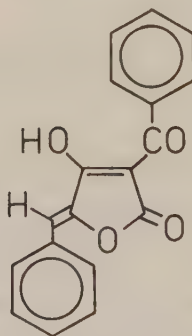
4.1 Acylierung

Das Natriumsalz von 18 läßt sich in Äther mit Acetylchlorid oder Benzoylchlorid umsetzen. Man erhält Substanzen, die keine Eisenchlorid-Reaktion geben und nicht mit Diazomethan reagieren. IR- und NMR-Spektren weisen darauf hin, daß die O-Acyl-Verbindungen 62 und 63 entstanden sind.



62 R= CH₃ (325nm)

63 R= C₆H₅ (329nm)



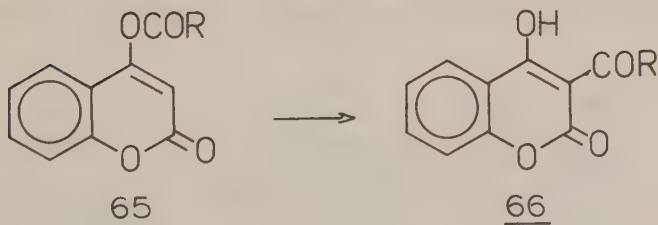
64 (329 nm)

Die Versuche, mit Benzylchlorid, Allylbromid oder Dimethylsulfat an 18 Alkylierungen durchzuführen, sind bisher erfolg-

los geblieben.

Durch Umlagerung von 62 bzw. 63 mit Kaliumcarbonat in wasserfreiem Dioxan im Sinne einer Fries'schen Verschiebung erhält man die entsprechenden 3-Acyl-Tetrone. Während 27 quantitativ erhalten wird, verläuft die Umsetzung zu 64 nur mit wesentlich schlechterer Ausbeute.

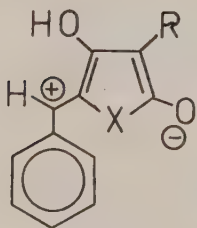
Bei 4-Acetoxycumarin 65 wurde über eine analoge Umlagerung zum 4-Hydroxi-3-acetyl-cumarin 66 berichtet. H.R.Eisenhauer und P.K.Link²⁷⁾ führten die Reaktion in Gegenwart von Pyridin durch und formulierten einen intermolekularen Reaktionsmechanismus, wobei das Pyridin als Überträger der Acetylgruppe fungieren soll. Dagegen konnten N.Matzat und Mitarbeiter²⁸⁾ die Umlagerung auch in weniger polaren Lösungsmitteln sowie durch trockenes Erhitzen durchführen und schlossen daraus auf einen intramolekularen Reaktionsablauf. Auch bei 4-Benzoyloxycumarin wurde eine entsprechende Reaktion beobachtet²⁹⁾.



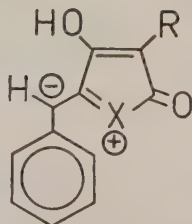
4.2 Reaktion an der exocyclischen Doppelbindung

Wie bereits beschrieben, lassen sich die 5-Benzyliden-Tetronsäuren katalytisch zu 5-Benzyltetronsäuren hydrieren. Bei weiteren Umsetzungen erwies sich die exocyclische C=C-Doppelbindung jedoch als sehr reaktionsträge. Versuche, den Enoläther 16 zu bromieren, hatten keinen Erfolg; trotz Variation der Lösungsmittel und der Reaktionstemperaturen addierte 16 kein Brom.

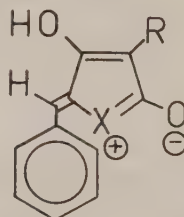
Bei den 5-Benzyliden-Tetramsäuren dagegen erfolgt die Bromierung der exocyclischen Doppelbindung leicht¹⁶⁾. Da, wie Stereomodelle zeigen, die Geometrie der beiden Verbindungsklassen sehr ähnlich ist, dürfte für das unterschiedliche Reaktionsverhalten die Elektronenverteilung ausschlaggebend sein. Wesentliche Unterschiede sind bei den Tetronsäuren und den Tetramsäuren hinsichtlich der Beteiligung der Grenzstrukturen am Grundzustand zu erwarten. Struktur I dürfte bei den Tetronsäuren ($X=O$) stark beteiligt sein, da die Ladungen weit getrennt sind und der Carbonylsauerstoff der Lactongruppe die



I



II



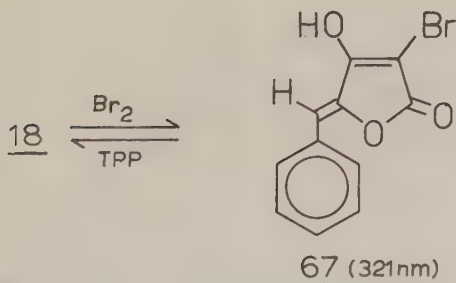
III

negative Ladung gut stabilisiert. Bei den Tetramsäuren ($X=NH$) wird Struktur I durch die Eigenresonanz der Säureamidgruppe gestört. Hier dürften II und III stärker ins Gewicht fallen.

Dadurch wird verständlich, daß die Benzalgruppe der beiden Verbindungsklassen unterschiedliche Reaktivität besitzt und ein elektrophiler Angriff von Br^+ oder $Br^\cdot$ bei den Tetronsäuren nicht erfolgt.

4.3 Reaktionen in 3-Stellung

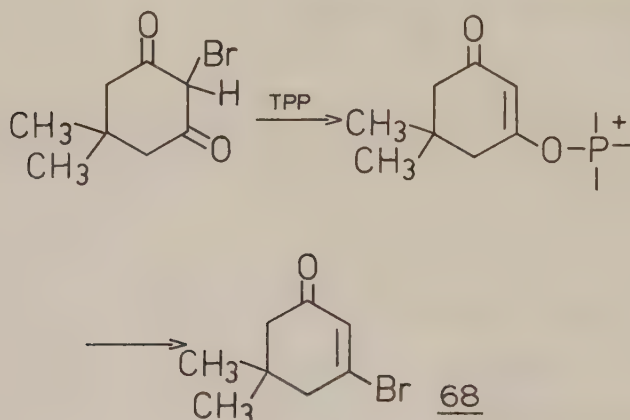
Das Wasserstoffatom in 3-Stellung von 18 läßt sich leicht durch Brom substituieren. Man kann in guter Ausbeute 67 isolieren.



67 ist gegen wässrige Kalilauge stabil. Erhitzt man die Verbindung mit Triphenylphosphin (TPP) in Chloroform, so erhält

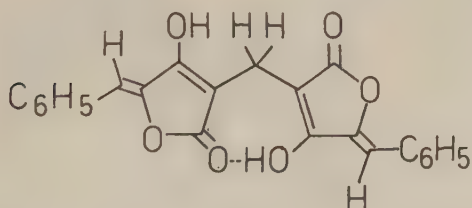
man nach der Aufarbeitung neben Triphenylphosphinoxid die unsubstituierte Verbindung 18. Dies entspricht dem Verhalten von o- und p-Bromphenolen, die mit Triphenylphosphin zunächst hydrolyseempfindliche Addukte bilden, die dann unter HBr-Abspaltung Phenol und Triphenylphosphinoxid liefern³⁰⁾.

Anders verläuft die Reaktion beim 2-Bromdimedon³¹⁾. Auch hier bildet sich zunächst unter Einwirkung von Triphenylphosphin ein salzartiges Zwischenprodukt, das dann aber rasch zu 5,5-Dimethylbromcyclohexenon 68 weiterreagiert.

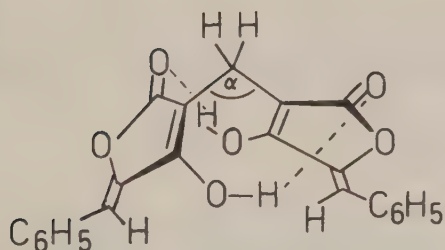


Die 3-unsubstituierte Verbindung 18 reagiert in Anwesenheit von Säure leicht mit Carbonylverbindungen. Mit Formaldehyd bildet sich die Methylen-bis-Tetronsäure 69. Die von H. Burgard¹⁶⁾ für die analoge Tetramsäure 70 angegebene Struktur mit

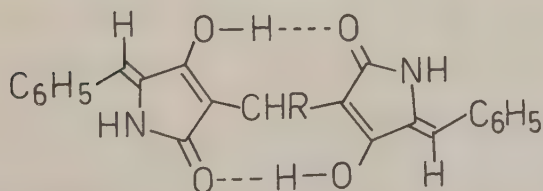
zwei Wasserstoffbrücken-Bindungen kommt für 69 nicht in Frage. Im Dreiding-Modell von 69 liegen bei symmetrischer Anordnung die an den beiden H-Brücken beteiligten Sauerstoffatome jeweils 3,3 Å voneinander entfernt (69b). Der Abstand von Sauerstoffatomen in Wasserstoffbrücken-Bindungen beträgt aber normalerweise 2,7 bis 2,8 Å ³²). Um diesen Abstand zu erreichen, müßte der Bindungswinkel α an der Methylen-Brücke auf weniger als 90° deformiert werden. Die dazu nötige Energie kann durch den Energiebeitrag einer zusätzlichen H-Brücke nicht kompensiert werden. Wir schreiben daher der Methylenbis-Verbindung die Struktur 69a zu.



69a (317 nm)



69b



70

Diese Annahme wird durch das IR-Spektrum von 69 gestützt (Abb. 8). Zwar tritt auch hier, wie bei 70, eine sehr breite OH-Resonanz ($2700-3300\text{ cm}^{-1}$) auf, man kann jedoch - anders als bei 70 - zwei Carbonylfrequenzen erkennen; die Absorption bei 1740 cm^{-1} schreiben wir dem freien Lactoncarbonyl, die Bande bei 1715 cm^{-1} der an der H-Brücke beteiligten Carbonylgruppe zu.

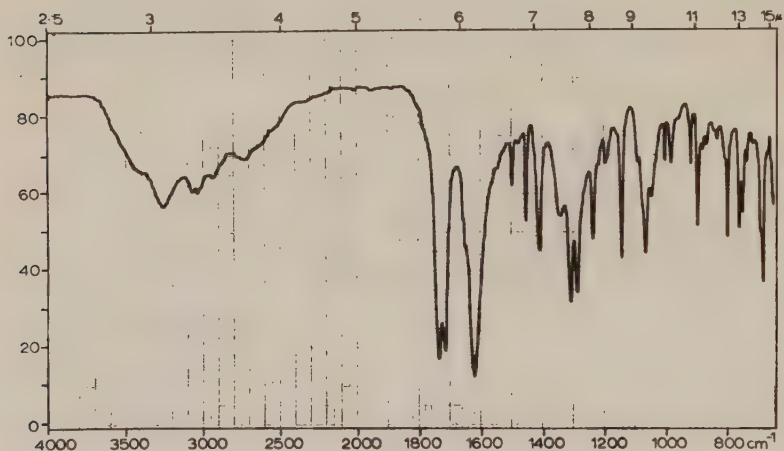
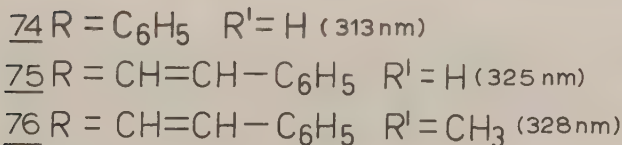
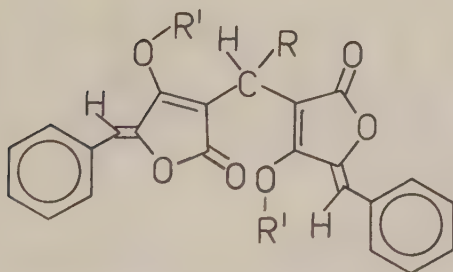
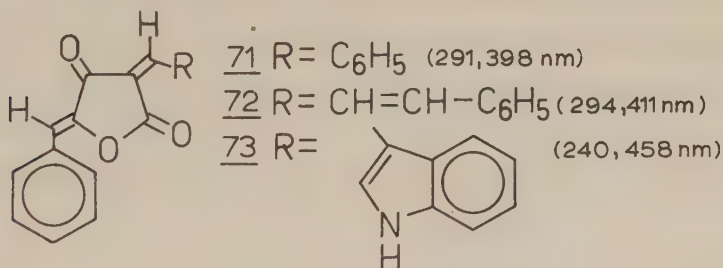


Abb. 8 : IR-Spektrum von 69

Weniger übersichtlich verläuft die Umsetzung von 18 mit aromatischen Aldehyden. Während mit 3-Indolcarbaldehyd nur die Alkylidenverbindung 73 entsteht, tritt bei der Reaktion mit Zimtaldehyd neben 72 noch das Michael-Addukt 75 auf. Benzaldehyd setzt sich gleichartig zu 71 und 74 um; dazu kann noch eine dritte Substanz bisher ungeklärter Struktur isoliert

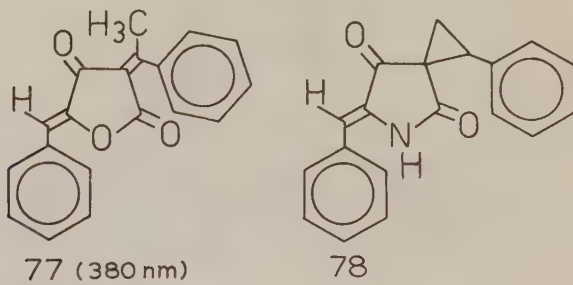
werden. Die Reaktion von 18 mit p-Nitro-Benzaldehyd liefert schwer trennbare Gemische, aus denen bisher noch keine einheitlichen Produkte erhalten wurden. Die Massenspektren deuten darauf hin, daß hier die 5-ständige Benzylidengruppe der Tetransäure an der Reaktion teilnimmt, indem sie gegen Nitrobenzaldehyd ausgetauscht wird.



75 wird mit Diazomethan ausschließlich zum Dimethyläther 76 methyliert. Im NMR-Spektrum von 76 sind zwei Signale für die Methoxigruppen zu sehen (δ 3,96 und 4,20) und im IR-Spektrum

treten zwei Carbonylschwingungen auf (1780 und 1760 cm^{-1}). Dies kann von einer sterisch bedingten Rotationsbehinderung der Furanringe herrühren.

Auch die Alkylidenverbindungen lassen sich mit Diazomethan umsetzen: läßt man bei 0° in Äther/Methanol CH_2N_2 auf 71 fünf Minuten lang einwirken, so erhält man in fast quantitativer Ausbeute das C-methylierte Produkt 77. Eine analoge Reaktion ist von der 5-unsubstituierten 3-Benzylidentetronsäure bekannt³³⁾. Dagegen wird beschrieben, daß die 71 entsprechende Tetramsäure Diazomethan zu der Spiro-Verbindung 78 addiert¹⁶⁾.



In unerwarteter Weise verläuft die Umsetzung von 72 mit Diazomethan; als Hauptprodukt wird eine farblose, kristalline Substanz der Zusammensetzung $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_3 = \underline{72} + 2\text{ CH}_2$ isoliert. Nach Aussage des IR-Spektrums, das die Carbonylschwingungen (1800 und 1730 cm^{-1}) in ähnlicher Position wie im Ausgangsprodukt zeigt, ist der Heterocyclus unverändert geblieben.

Das UV-Maximum bei 308 nm ist gegenüber 72 stark hypsochrom verschoben, was eine Unterbrechung des Konjugationssystems beweist. Das NMR-Spektrum zeigt zunächst neben den Signalen der 5-ständigen Benzylidengruppe noch ein Multiplett von der Intensität zweier Protonen im Vinyl-Bereich (zentriert bei δ 6,3). Im höheren Feld findet man ein unübersichtliches, breites Multiplett (zentriert bei δ 2,4), das der Intensität von fünf Protonen entspricht (Abb.9).

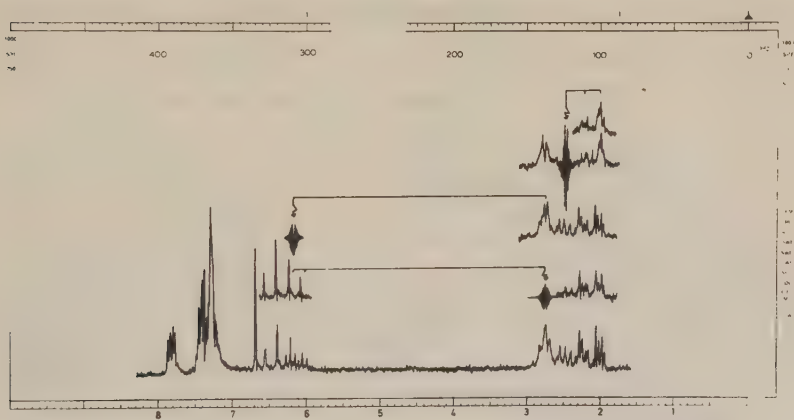
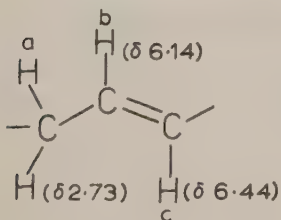


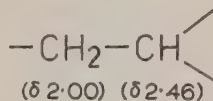
Abb. 9 : NMR-Spektrum von 79 in CDCl_3 , Meßfrequenz 100 MHz

Durch Entkopplungsversuche ließen sich folgende Teilstrukturen, die miteinander verknüpft sein müssen, erkennen:

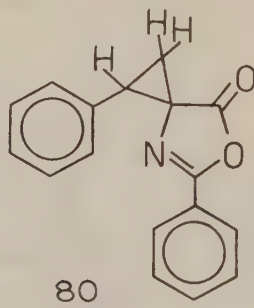
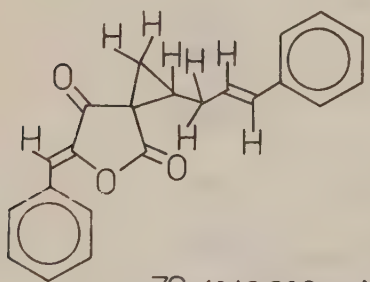


$$J_{\text{a,b}} = 7 \text{ Hz}$$

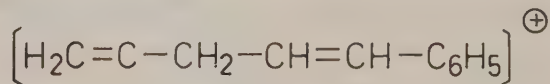
$$J_{\text{b,c}} = 16 \text{ Hz}$$



Daraus ergibt sich die Struktur 79. Die Resonanz der Methylen-
gruppe des Dreirings (δ 2,0) verwundert zunächst, da die Sig-
nale solcher Protonen gewöhnlich bei höherem Feld erscheinen
(δ 0 bis 1). Für diese Verschiebung dürfte die Nachbarschaft
der beiden Carbonylgruppen des Furanrings verantwortlich sein.
Es sind Beispiele von Cyclopropan-Derivaten mit elektronega-
tiven Substituenten bekannt ^{34,35}, deren Methylen-Gruppe ähn-
liche chemische Verschiebung erleiden. Im übrigen erscheint
auch die Cyclopropan-CH₂-Gruppe von 78 bei δ 2,30, die des
Azlactons 80 bei δ 2,28¹⁴).



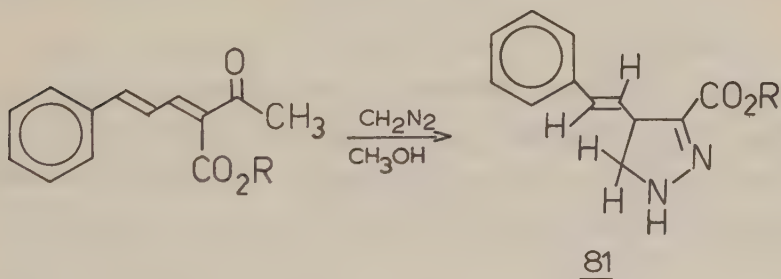
Die vorgeschlagene Struktur wird durch das Massenspektrum ge-
stützt, das einen Peak bei m/e 143 (40%) für



m/e 143

-entstanden durch Abspalten der ganzen Seitenkette unter Öffnung des Dreirings - aufweist.

Man muß also annehmen, daß zunächst am stark positivierten endständigen Kohlenstoffatom der Cinnamylidengruppe CH_2 -Insertion und danach Addition von Diazomethan erfolgt ist. Unseres Wissens ist keine vergleichbare Reaktion bekannt. Bei der Umsetzung von Cinnamyliden-Cyanessigester mit Diazomethan erfolgt, wie I.Eberhard nachwies, ausschließlich C-Methylierung; Cinnamyliden-Acetessigester reagiert in Gegenwart von Methanol mit Diazomethan unter Cycloaddition und Eliminierung der Acetylgruppe zum Pyrazolin 81 ³⁶⁾.

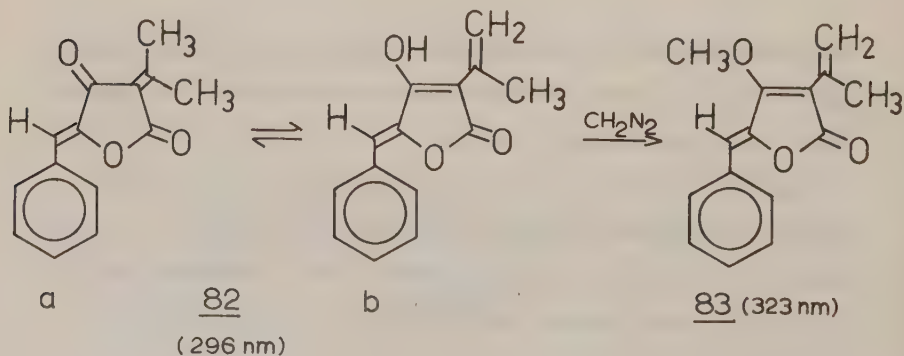


Die orangefarbene Cinnamyliden-Verbindung 72 ist eine Lewis-Säure: sie bildet mit Alkoholat oder Aminen Salze, die farblose, wässrige Lösungen ergeben; mit verdünnter Säure erhält man 72 zurück. Ebenso verhalten sich auch 71 und 73. Durch Untersuchungen von O.E.Polansky und Mitarbeitern³⁷⁾ an Benzyli-
den-Meldrumsäuren ist bereits bekannt, daß derartige Verbindungen als Lewis-Säuren reversibel titriert werden können.

Die dabei ermittelten pK_L -Werte sind vergleichbar mit den pK_S -Werten von Broensted-Säuren und liegen in der Größenordnung der Acidität aliphatischer Carbonsäuren.

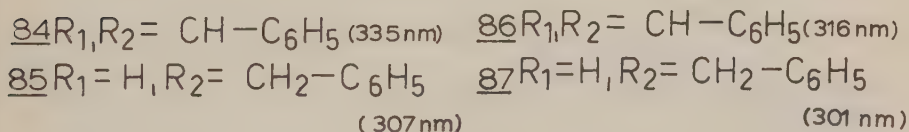
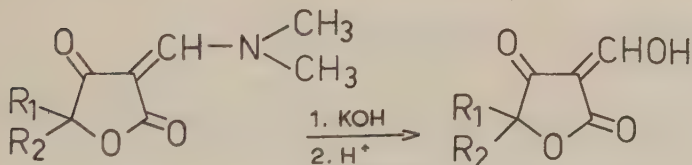
Von den eingesetzten Ketonen reagierte nur Aceton bei 130° mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator. Aus dem schmierigen Reaktionsprodukt kann durch Sublimation eine hellgelbe Substanz gewonnen werden. Die Elementaranalyse ergibt, daß die Kondensation im Molverhältnis 1:1 erfolgt ist. Es kann sich jedoch nicht nur um die Isopropyliden-Verbindung 82 a handeln, denn die Substanz gibt mit $FeCl_3$ eine braune Färbung und löst sich in verdünnter Natronlauge ohne Zersetzung auf.

Das NMR-Spektrum - in Deuteriochloroform aufgenommen- zeigt nur Signale für 82 a, während in d-DMSO Hinweise für ein Gleichgewicht zwischen a und b vorliegen. Mit Diazomethan erhält man nach fünf Minuten Einwirkung in Gegenwart von Methanol den Enoläther 83, wie sich aus den Spektren ergibt.

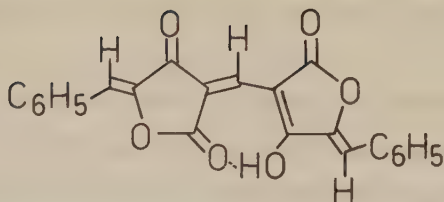


82 ist hinsichtlich der C-Atome 2,3 und 4 dem Isopropyliden-Malonester analog; hier ist keine Tautomerie bekannt^{38,39}).

18 und 25 reagieren mit Dimethylformamid-Dimethylacetal zu den Aminomethylenverbindungen 84 und 85, die sich mit wässriger Lauge zu den Hydroximethylenverbindungen 86 und 87 hydrolysieren lassen. Analoge Verbindungen aus der Tetramsäure-Reihe sind bekannt¹⁶).



Bei s a u r e r Hydrolyse von 84 entsteht ein Gemisch, in dem chromatographisch 86 nachweisbar ist. Das Hauptprodukt ist jedoch eine rote Substanz, die nach Aussage der Spektren und der Analysendaten 88 sein muß. Der Beweis läßt sich leicht durch Umsetzung von 86 mit 18 in Gegenwart von verdünnter Salzsäure erbringen: es entsteht in fast quantitativer Ausbeute die gleiche Substanz 88.



88 (220,440 nm)

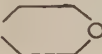
4.4 Reaktionen der Tetronsäure-Enoläther

Für die folgenden Reaktionen mit Nukleophilen wurden die Enoläther einiger Tetronsäuren eingesetzt.

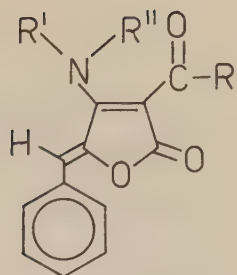
4.4.1 Reaktion mit Aminen

Während man beim Erhitzen des 3-unsubstituierten Enoläthers 101 mit primären oder sekundären Aminen keine Umsetzung beobachtet, reagieren die Acyltetronsäure-Äther (16,17,28) dabei unter Bildung der Enamine 89-93. Diese lassen sich leicht unter Austausch der Aminkomponente substituieren. Erhitzt man etwa 89 mit einem Überschuß von Benzylamin in Äthanol, so erhält man durch nukleophilen Austausch 90.

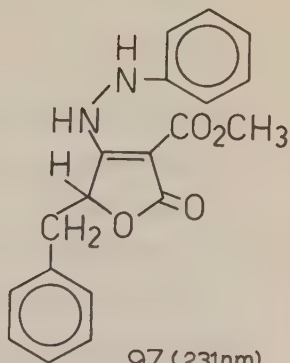
Bei diesen Reaktionen wird der Lactonring nicht angegriffen. Die Stabilität ist dadurch zu erklären, daß die Produkte 89-93 als vinyloge Säureamide mesomeriestabilisiert sind.

	R	R'	R''	nm
<u>89</u>	CH ₃			348
<u>90</u>	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	333
<u>91</u>	OCH ₃	H	NHC ₆ H ₅	333
<u>92</u>	OC ₂ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	328
<u>93</u>	OC ₂ H ₅			340
<u>94</u>	O-t-C ₄ H ₉	H	CH ₃	314
<u>95</u>	H	H	CH ₃	304

Tab. 3 : Enamine

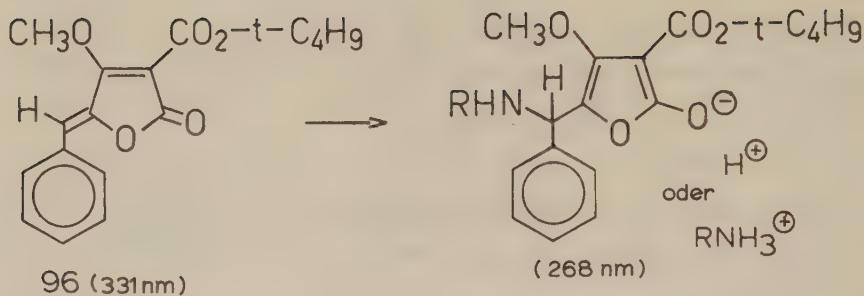


89-95



97 (231nm)

Eigenartigerweise erleidet der Enoläther 96 (aus 19 und Diazomethan) der, wohl aus sterischen Gründen, nicht mit Morpholin oder Benzylamin unter Enaminbildung reagiert, unter den Reaktionsbedingungen keine Lactonspaltung. Zur Erklärung kann man annehmen, daß sich hierbei das Amin an die exocyclische C=C-Doppelbindung addiert im Sinne der Formulierung:



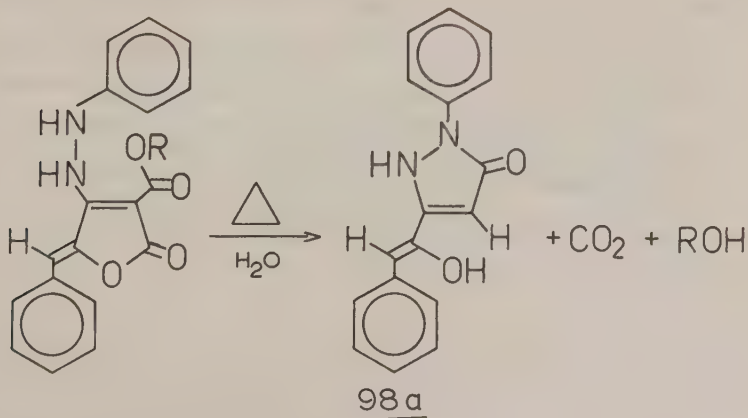
Einen Hinweis auf eine derartige Additionsmöglichkeit geben die UV-Spektren des Enoläthers 96. Bei Zusatz von Aminen beobachtet man eine hypsochrome Verschiebung des UV-Maximums von 60 nm, wie dies für das formulierte Addukt zu erwarten ist. Eine ähnliche Verschiebung findet man bei den anderen genannten Enoläthern auf Zugabe einer kleinen Menge von Laugen oder Amin, ein Effekt, der durch Ansäuern wieder rückgängig gemacht wird. Genauere Untersuchungen über die Lewis-Säure-Eigenschaften der 5-Aryliden-Gruppe von Tetronsäure-Enoläthern wurden noch nicht vorgenommen.

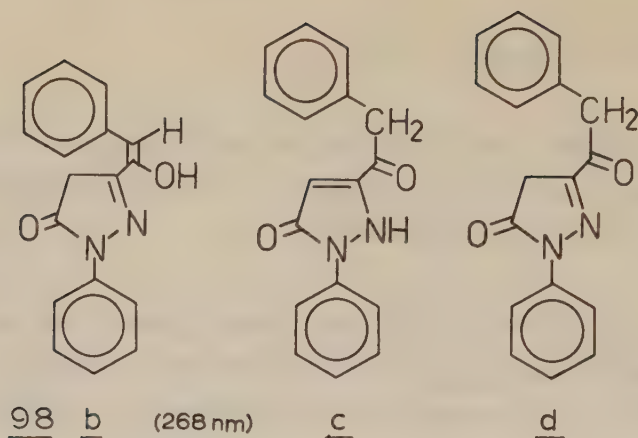
Obwohl Morpholin oder Benzylamin mit dem Enoläther 96 nicht unter nukleophilem Austausch reagieren, läßt sich mit Methylamin das Enamin 94 darstellen. Diese Verbindung ist von Interesse, da man durch Erhitzen auf 160° aus 94 das 3-unsubstituierte Enamin 95 erhält. Die Ausbeute ist jedoch zu gering, als daß man 95 zur Ausgangsverbindung weiterer Enamin-

reaktionen heranziehen könnte.

Auch die hydrierten Tetronsäure-Enoläther lassen sich leicht zu Enaminen umsetzen; ein Beispiel ist die glatte Bildung von 27 aus 23 und Phenylhydrazin.

Versuche, die Hydrazinderivate 21 oder 27 durch Erhitzen in Alkohollösung, Polyphosphorsäure oder Diphenyläther zu einem bicyclischen Pyrazolonderivat umzusetzen, blieben ohne Erfolg. Offenbar verhindert die Ringspannung, die bei planaren, bicyclischen 5-Ringen sehr groß ist, die Bildung eines solchen Produkts. Erhitzt man jedoch 21 in DMSO auf 120° , so erhält man eine neue Substanz. Elementaranalyse und Massenspektrum ergeben eine Bruttozusammensetzung von $C_{17}H_{14}O_2N_2$. Demnach muß die Reaktion unter Eliminierung von Methanol und Kohlendioxid verlaufen sein. Das CO_2 stammt aus dem Lacton, da die charakteristische, langwellige Vinylesterbande im IR-Spektrum fehlt. Die Reaktion muß demnach, unter Beteiligung von Wasser aus dem Lösungsmittel, folgenden Verlauf genommen haben:





Für das Produkt 98 kommen die tautomeren Strukturen a bis d in Frage. Nach dem NMR-Spektrum scheiden a und d aus, da ein Signal für eine Methylengruppe vorhanden ist. (Abb. 10). Zwischen den verbleibenden Tautomeren 98 b und c ist eine eindeutige Unterscheidung nicht möglich. Für b spricht, daß im IR-Spektrum nur eine scharfe Carbonylabsorption bei 1690 cm^{-1} zu sehen ist. Zum einen ist es nicht wahrscheinlich, daß die beiden Carbonylgruppen von c bei der gleichen Frequenz in Resonanz treten, zum andern findet man die Absorption des Lacton-Carbonyls beim Antipyrin, dem 98 c entspricht, bei kleineren Wellenzahlen (1650 cm^{-1}). Wir nehmen daher an, daß - zumindest in festem Zustand - das Tautomere b vorliegt. Allerdings reagiert 98 in Äther nicht mit Diazomethan.

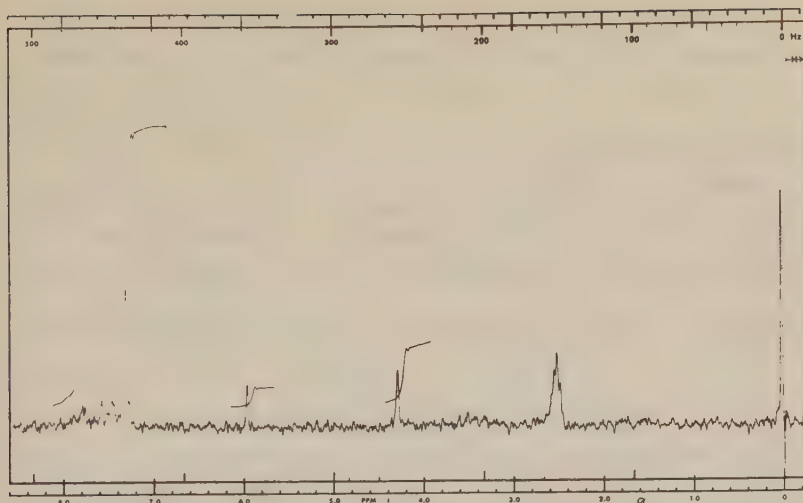
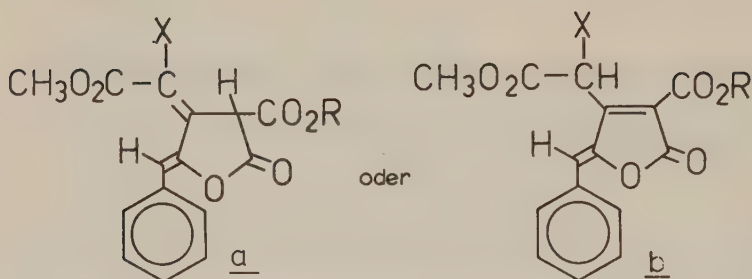
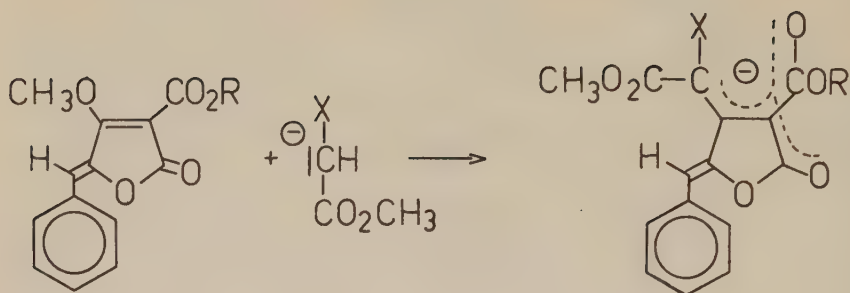


Abb. 10 : NMR-Spektrum von 28 in d_6 -DMSO

4.4.2 Reaktion mit CH-Aciden

Mit den Anionen von CH-Aciden bilden die Enoläther 16 und 17 zunächst kräftig gefärbte Salze, aus denen durch Ansäuern 99 bzw. 100 als farblose kristalline Verbindungen erhalten werden. Da die Produkte mesomeriestabilisierte Anionen bilden können, wird auch hier der Lactonring nicht geöffnet. Die Unterscheidung der Tautomeren a und b ist anhand der Spektraldaten nicht möglich⁴⁰⁾.



99 X=CO₂CH₃ R=CH₃ (368 nm)

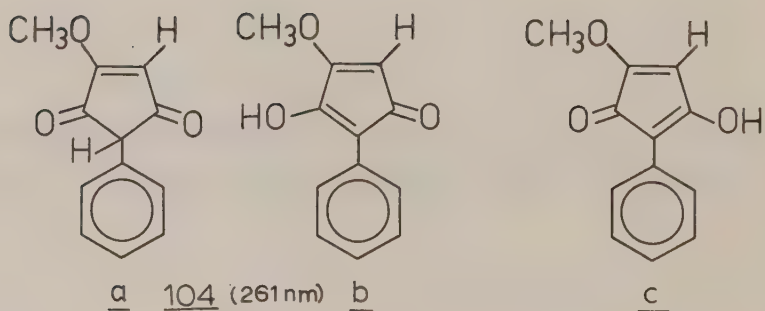
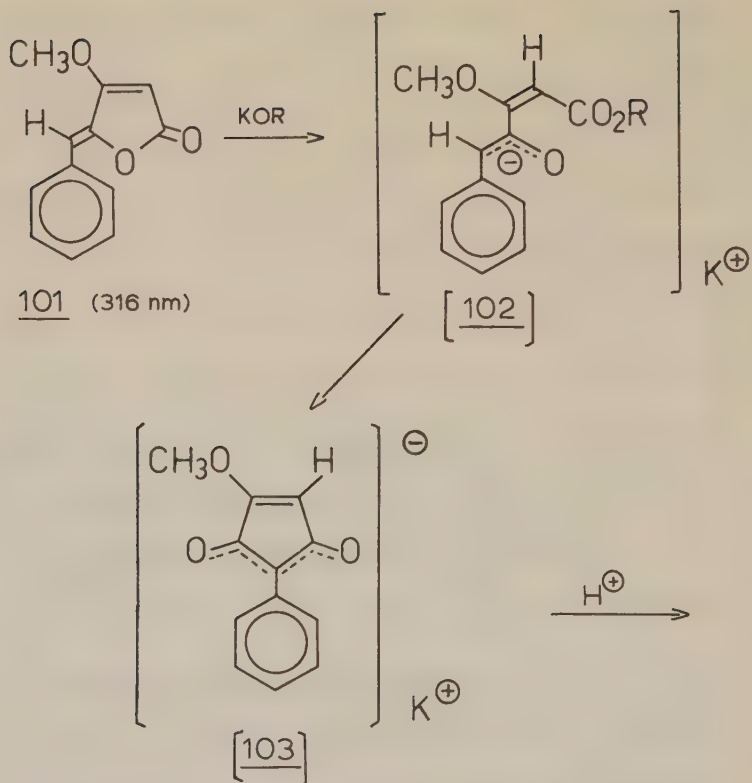
100 X=CN R=C₂H₅ (348 nm)

4.4.3 Reaktion unter Ringspaltung

Bei allen bisher beschriebenen Reaktionen blieb der Lactonring stabil, wobei im einzelnen durchaus verschiedene Gründe maßgebend sein können. So wurde bereits (Seite 53 f) die Stabilität des Lactonrings von Tetronsäure-Enoläthern gegen Basen unter milden Bedingungen erwähnt.

Erhitzt man jedoch den Enoläther 101 (erhalten aus 18 und Diazomethan) in Äthanol mit einem Überschuß an Kaliumäthylat, so tritt nach einiger Zeit Rotfärbung ein. Nach vorsichtigem Ansäuern läßt sich aus dem Reaktionsgemisch in mäßiger Ausbeute eine farblose Substanz isolieren. Das Produkt löst sich unter Rotfärbung in Hydrogencarbonatlösung und ist Eisenchlorid-negativ. Es handelt sich, wie die Elementaranalyse ergibt, um ein Isomeres von 101. Wir nehmen an, daß 101 unter Angriff von Alkoholat eine Ringöffnung erleidet. Dabei entsteht intermediär das Anion 102. Nun erfolgt unter Alkoholaustritt Recyclisierung zum mesomeriestabilisierten Anion 103, auf das die beobachtete Rotfärbung zurückgeht. Nach dem Behandeln mit saurem Ionenaustauscher erhält man das farblose Cyclopentendion-Derivat 104, das in den tautomeren Strukturen a, b oder c vorliegen kann.

Neben dem IR-Spektrum, das keine OH-Absorption zeigt, spricht auch das in d_6 -DMSO aufgenommene NMR-Spektrum für Formulierung 104 a. Neben dem aromatischen Multiplett (δ 7,0-7,6), einem Signal für ein Vinylproton (δ 6,8) und der Absorption (δ 4,0) der Methoxigruppe findet sich noch ein langsam durch D_2O austauschbares Singulett bei δ 4,4, das dem Methinproton zugeordnet werden kann. Nach zwei Stunden färbt sich die Lösung der Substanz in DMSO kräftig rot. Wird dann das Spektrum nochmals aufgenommen, so ist das Methoxysignal verdoppelt, zusätzlich erscheint bei δ 5,1 eine



neue Vinylprotonen-Resonanz, während bei δ 7,7 ein OH-Sig al zu sehen ist (Abb. 11). Dies spricht für das Vorliegen eines Gleichgewichts zwischen a und b oder c. Das Mengenverhältnis - ermittelt nach der Integration beträgt etwa 2:3 zugunsten der Cyclopentadienon-Form b oder c.

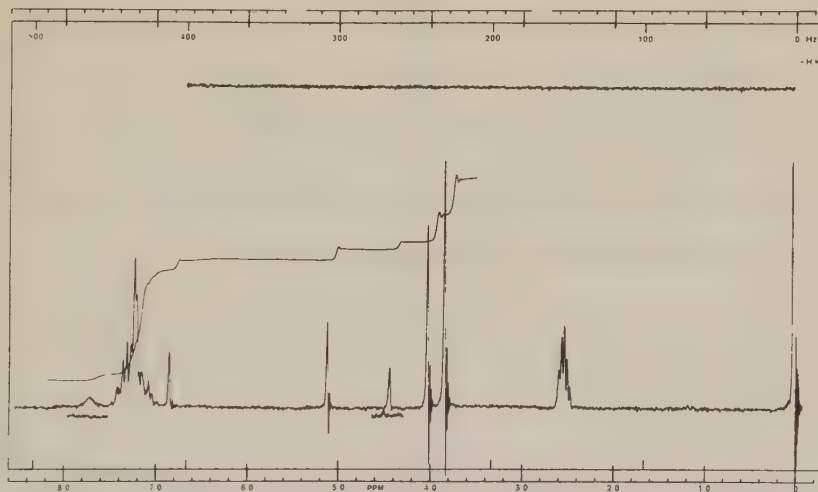


Abb. 11 : NMR-Spektrum von 104 in d_6 -DMSO (zwei Stunden nach dem Lösen aufgenommen).

In Aceton scheint nur a vorzuliegen (Abb. 12), setzt man etwas deuterierte Natronlauge zu, so wird unter Rotfärbung das mesomere Anion 103 gebildet, das drei Signale aufweist.

Die erhaltene Substanz liegt also in unpolaren Lösungsmitteln und in fester Form als Cyclopentendion 104 a vor. In polaren

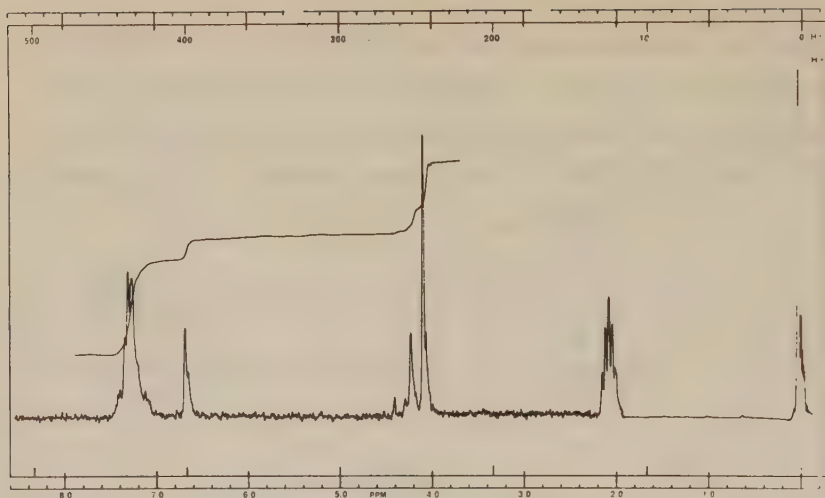
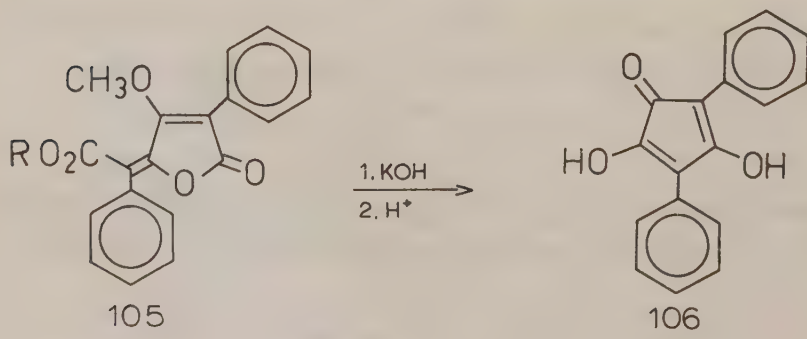


Abb. 12 : NMR-Spektrum von 104 in d_6 -Aceton

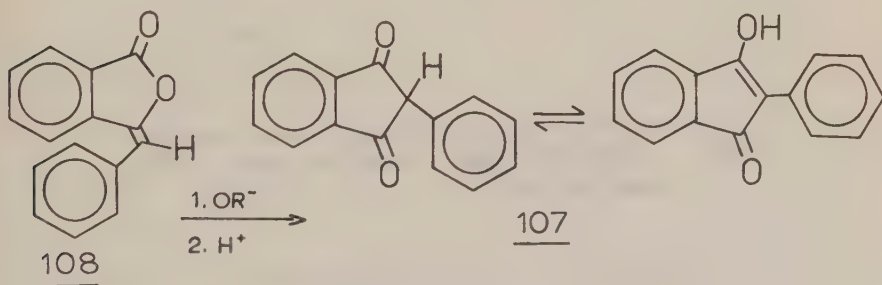
Lösungsmitteln läßt sich eine Tautomerie mit dem Cyclopentadienon b oder c beobachten.

Eine analoge Reaktion ist von dem Methyläther 105 bekannt. F.Kögl⁴¹⁾ behandelte 105 mit methanolischer Kalilauge und konnte nach dem Ansäuern eine gelbe Substanz isolieren, der die Struktur des Cyclopentadienons 106 zugeschrieben wurde.



Cyclopentadienone sind stark gefärbte Substanzen, die mehr oder weniger leicht unter Diels-Alder-Reaktion dimerisieren und dabei farblose Produkte bilden. Diese können in Lösung teilweise unter Thermochromie dissoziieren⁴²⁾. 104 verhält sich anders: als Cyclopentendion liegt es in farblosen Kristallen vor und zwar monomer, wie das Massenspektrum beweist. Das NMR-Spektrum der gealterten roten Lösung in d-DMSO zeigt, daß auch das tautomere Cyclopentadienon b/c keine Tendenz zur Dimerisierung hat.

Im Tautomerieverhalten hat 104 Ähnlichkeit mit Phenylindandion 107, das in einer der 104-Bildung analogen Reaktion aus dem Phthalid 108 entsteht⁴³⁾.



Auch 107 liegt in fester Form und in unpolaren Lösungsmitteln als farbloses Diketon vor. In DMSO löst sich 107 unter kräftiger Rotfärbung. Hier zeigt das NMR-Spektrum mehr als 90% Enol an. Auch im UV-Spektrum zeigen 104 und Phenylindandion

ähnliches Verhalten. In Methanol sehen wir (Abb. 13) jeweils nur ein Maximum, das der Dion-Form entspricht. Auf Zusatz von KOH tritt Rotverschiebung bis zum sichtbaren Bereich ein, es treten in beiden Fällen drei Maxima auf. Beide Substanzen sind Eisenchlorid-negativ.

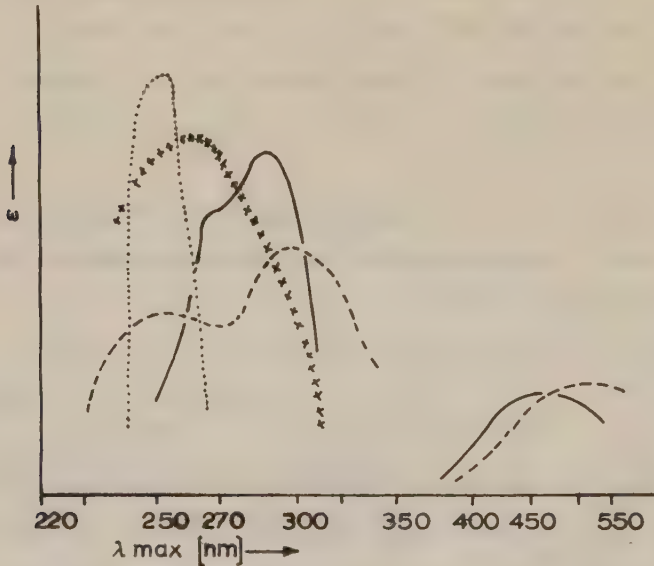
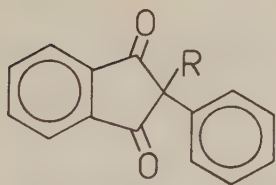


Abb 13 : UV-Spektren von 104 und Phenylindandion in Methanol

- Phenylindandion
- Phenylindandion nach Zusatz von KOH
- + + + 104
- - - 104 nach Zusatz von KOH

Indandione sind pharmakologisch wirksam. Eine Reihe von Derivaten sind Vitamin K-Antagonisten und werden als Antikoagulan-

ten eingesetzt^{43,44}). Alle derartigen Wirksubstanzen sind zur Enolisierung befähigt. Ist die Tautomerie der Indandione durch Substitution in 2-Stellung behindert, so tritt Veränderung der Wirkung ein; Beispiele sind 109 (Aphendion, Anti-epilepticum) und 110 (Methamphidon, Hypnoticum)⁴⁵).



109 R = NHCH₃

110 R = NHC₂H₅

Zusammenfassung

Aus 5-Benzyl- (60), 5-Benzyliden- (13), bzw. 5-Cinnamyliden-2,2-bis-trifluormethyl-1,3-dioxolan-4-on (52) werden durch Umsetzung mit CH-Aciden (Malonester, Acetessigester, Malonsäuredinitril sowie Acetondicarbonester) Aryl- bzw. Aryliden-Tetronsäuren hergestellt. Die zum größten Teil neuen Substanzen werden hinsichtlich ihrer Tautomerie, der Acidität und ihrer Reaktionen im Vergleich mit analogen Thiatetronsäuren und Tetramsäuren untersucht.

Die 3-unsubstituierten Verbindungen können O- und C-acyliert werden und reagieren mit Carbonylverbindungen entweder zu Alkyliden- oder zu Alkyliden-bis-Tetronsäuren. Die Alkylidenverbindungen sind Lewis-Säuren von beachtlicher Stärke, sie reagieren mit Diazomethan zum Teil in unseres Wissens bisher nicht beobachteter Weise.

Die Enoläther der Tetronsäuren reagieren einerseits ohne Ringöffnung mit Aminen oder den Anionen von CH-aciden Verbindungen unter Substitution der Alkoxygruppe, andererseits werden mit

Alkoholat unter Lactonspaltung und nachfolgender Kondensation Cyclopentan-Derivate erhalten. Aus 13 und Benzoylaceton wird ein Cyclopentadienon-Derivat erhalten. Aus dessen Eigenschaften ergibt sich, daß Cyclopentadienone auch bei den beschriebenen Tetronsäuresynthesen als Nebenprodukte auftreten dürften.

Einige der neuen Verbindungen, die mit Naturstoffen verwandt sind, sollen pharmakologisch getestet werden.

Literaturverzeichnis

- 1) A.Spiegel, Liebigs Ann.Chem. 219, 1 (1883)
- 2) Meyer and Cook, "The Chemistry of Natural Colouring Matters", Reinhold, New York, 1943
- 3) F.Bohlmann und M.Grenz, Tetrahedron (London) 39, 3623 (1971)
- 4) R.Hänzel und A.Pelter, Pharmaz.Ztg. 116, 822 (1971)
- 5) R.Hänzel und A.Pelter, Phytochemistry 1971, 1627
- 6) L.Pons und H.Veldstra, Rec.Trav.chim. 74 1217 (1955)
- 7) B.Reichert, Arch.Pharmaz. 291, 100 (1958); *ibid.* 291, 184 (1958); Arzneim.Forschung 12, 933 (1962)
- 8) L.J.Haynes und I.R.Plimmer, Quart.Rev. 14, 292 (1960)
- 9) H.-D.Stachel, Arch.Pharmaz. 296, 479 (1963); *ibid.* 298, 447 (1965)
- 10) J.Fleming und J.Harley-Mason, J.chem.Soc. (London) C 1963, 4788
- 11) G.J.Stacey, Brit.Patent Nr. 1 056 268 (1967)
- 12) E.Blumenthal, Dissertation München (1969)
- 13) a K.Burger, Dissertation TU München (1965)
b F.Weygand und K.Burger, Chem.Ber. 99, 2880 (1966)
- 14) a K.K.Harigel, Dissertation München 1967
b H.-D.Stachel und K.K.Harigel, Naturw. 54 367 (1967)
- 15) D.Breternitz, Dissertation München 1972
- 16) H.Burghard, Dissertation München 1972
- 17) H.W.Moore, H.R.Shelden, D.W.Deters und R.J.Wikholm, J.Amer.chem.Soc. 92, 1675 (1970)
- 18) M.Jungkenn, Dissertation München 1973
- 19) a M.Raban und K.Mislow in "Topics in Stereochemistry" Interscience Publishers, New York, 199 (1969)
b M.v.Gorkom und G.E.Hall, Quart.Rev. 22, 14 (1968)
- 20) R.A.Braun, J.org.Chemistry 31, 2303 (1966)
- 21) R.Anschütz, Ber.Dtsch.chem.Ges. 45, 2347 (1912)
- 22) H.v.Euler und B.Eistert, "Chemie und Biochemie der Reduktone und Reduktonate", F.Enke Verlag, Stuttgart 1957
- 23) L.Horner und E.O.Renth, Liebigs Ann.Chem. 703, 37 (1967)

- 24) R.Kämpf, Schweiz.Apotheker-Ztg. 108, 520 (1970)
- 25) H.J.Meyer und R.Kretzschmar, Klin.Wschr. 44, 902 (1969)
- 26) W.J.Middleton, D.C.England und C.G.Krespan, J.org.Chem. 32, 948 (1967)
- 27) H.R.Eisenhauer und P.K.Link, J.Amer.chem.Soc. 75, 2044 (1953)
- 28) N.Matzat, H.Wamhoff und F.Korte, Chem.Ber. 102, 3122 (1969)
- 29) E.Marcus, J.F.Stephen und J.K.Chan, J.Heterocyc.Chem. 6, 13 (1969)
- 30) H.Hoffmann, L.Horner, H.G.Wippel und D.Michael, Ber. 95, 523 (1962)
- 31) I.J.Borowitz, K.C.Kirby, P.E.Rusek, E.W.R.Casper, J.org.Chem. 36, 88 (1971)
- 32) L.Pauling, "Die Natur der chemischen Bindung", Verlag Chemie, Weinheim 1962
- 33) U.Olthoff, R.Hüttenrauch und H.Bräuninger, Z.Chem. 10, 341 (1970)
- 34) J.D.Graham und M.T.Rogers, J.Amer.chem.Soc. 84, 2249 (1962)
- 35) H.Hart und F.Freeman, J.org.Chem. 28, 1220 (1963)
- 36) I.Eberhard, München, bisher unveröffentlicht
- 37) P.Schuster, O.E.Polansky und F.Wessely, Tetrahedron (London), Suppl. No 8 II, (1966)
- 38) H.Henecka, "Chemie der Beta-Dicarbonylverbindungen", Springer-Verlag, Berlin 1950
- 39) A.C.Cope, J.Amer.chem.Soc. 60, 2644 (1938)
- 40) Ch.Kreiner, geplante Dissertation
- 41) F.Kögl, Liebigs Ann.Chem. 456, 234 (1928)
- 42) M.A.Oligaruso, M.G.Romanelli und E.I.Becker, Chem.Reviews 65, 261 (1965)
- 43) Erhart-Ruschig "Arzneimittel" Vol III, Verlag Chemie, Weinheim 1972
- 44) H.Kabat, J.Pharmacol.exp.Therapeut. 80, 160 (1944)
- 45) M.Negwer "Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyme", Akademie Verlag, Berlin (1971)

Physikalische Meßgeräte

Kernresonanzspektrometer A-60A und T-60, Hersteller Varian; alle δ -Werte beziehen sich auf Tetramethylsilan als innerem Standard.

IR-Spektrophotometer Infracord 257 und 247, Hersteller Perkin-Elmer, Überlingen.

Ultraviolett-Visible-Spektrometer 137 UV, Hersteller Perkin-Elmer.

Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli, Hersteller W. Büchi, Flawil/Schweiz.

Massenspektrometer CH 7, Hersteller Varian.

C,H,N-Analyser, Modell 185, Hersteller Hewlett und Packard.

Ein Teil der Elementaranalysen wurde in den mikroanalytischen Labors von Frau Ilse Beetz, Kronach, und Dipl.Chem. Robert Glier, Röthlein, ausgeführt.

Die pk-Werte wurden mit folgenden Geräten bestimmt:

Titrigraph Type SBR 2 c, Titrator Type TTT 1 c und Auto-Bürette Type ABU 1 b, Hersteller Fa. Kurt Hillekus (Radiometer Kopenhagen) Krefeld, Uerdingerstr. 463.

Spektraldaten

Soweit nichts anderes angegeben ist, beziehen sich die Spektraldaten bei den UV-Spektren auf methanolische Lösungen und bei den IR-Spektren auf KBr-Presslinge.

Bestimmung der pk-Werte

Zur Bestimmung der Aciditätskonstante wurde die Titrationskurve der jeweiligen Substanz aufgezeichnet. Die Titrationen wurden in wässriger Lösung (10^{-5} Mol/50 ml) gegen 0,01 n Natronlauge in Anwesenheit von Lithiumchlorid (0,1 g/50 ml) unter Stickstoffbegasung durchgeführt.

1. 5-Benzyliden-2,2-bis-trifluormethyl-1,3-dioxolan-4-on (13)

4,95 g (0,03 Mol) Phenylbrenztraubensäure werden in 20 ml abs. DMSO gelöst. Nach Zusatz von 50 mg p-Toluolsulfonsäure wird unter kräftigem Rühren solange Hexafluoraceton eingeleitet, bis die Flüssigkeit kein weiteres Gas mehr aufnimmt. Man läßt noch eine Stunde rühren und gewinnt durch Wasserzusatz und Extraktion mit Methylenchlorid farblose Kristallnadeln. Schmp. 76° (aus n-Pentan), Schmp. d. Lit.¹³⁾ 76-78°. Ausbeute 85-90% d.Th.

$C_{12}H_6O_3F_6$	312,18
Ber.:	C 46,17 H 1,94
Gef.:	C 46,27 H 1,78
UV (Methanol)	293 nm
IR:	1845, 1818, 1665 cm^{-1} .
NMR (CD_3OD) :	δ 7,3-7,7 (m, 5H), 6,68 (s, 1H).

2. 5-Benzyliden-4-hydroxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäuremethylester (14)

1,70 g (0,01 Mol) Kalium-Malonsäuredimethylester werden in 50 ml Dimethoxyäthan unter kräftigem Rühren suspendiert. Bei Raumtemperatur werden 3,12 g (0,01 Mol) 13 in 20 ml Äther langsam zugetropft. Man läßt noch eine Stunde lang rühren, trennt den Salzniederschlag ab und löst ihn in 30 ml Wasser. Das mit ver-

dünnter Salzsäure ausgefällte Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 188° (Zers.). Rotbraune FeCl_3 -Reaktion. Ausbeute 65% d. Th.

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_5$	(246,23)
Ber.:	C 63,42 H 4,09
Gef.:	C 63,18 H 4,15
pK_a :	4,33
UV (Methanol):	308 nm
IR:	siehe Abbildung
NMR:	siehe Abbildung

3. 5-Benzyliden-4-hydroxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-äthylester (15)

Herstellung analog 14 aus 1,98 g (0,01 Mol) Kalium-Malonsäurediäthylester und 3,12 g (0,01 Mol) 13.

Farblose Kristalle, Schmp. 198° (aus Äthanol), Schmp. d. Lit. $196^{(10)}$. Braune FeCl_3 -Reaktion. Ausbeute 70% d. Th.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5$	(260, 26)
Ber.:	C 64,61 H 4,64
Gef.:	C 64,80 H 4,72
pK_a :	4,20
UV (Methanol):	312 nm
IR:	3100-3000, 1790, 1670, 1605 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 11,25 (s, 1H, D_2O), 7,30-7,96 (m, 5H),
4,25 (q, 2H), 1,24 (t, 3H).

4. 5-Benzyliden-4-methoxy-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-
methylester (16)

14 wird in eine ätherische Lösung von überschüssigem Diazo-
methan eingetragen. Nach dem Eindampfen der Lösung hinterblei-
ben weiße Nadeln vom Schmp. 108° (aus Methanol). Ausbeute fast
quantitativ.

$C_{13}H_{12}O_5$ (248,25)

Ber.: C 62,90 H 4,87

Gef.: C 62,93 H 4,91

UV (Methanol): 335 nm

IR: 2950, 1785, 1715, 1595 cm^{-1} .

NMR (CCl_4): δ 7,22 - 7,80 (m, 5H); 6,25 (s, 1H); 4,27
(s, 3H); 3,83 (s, 3H).

5. 5-Benzyliden-4-methoxy-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-
äthylester (17)

Herstellung analog 16 aus 15 und überschüssigem Diazomethan.

Weisse Nadeln. Schmp. 83° (aus Äthanol). Ausbeute fast quanti-
tativ.

$C_{14}H_{14}O_5$	262,26
Ber.:	C 64,12 H 5,38
Gef.:	C 63,90 H 5,18
UV (Methanol):	337 nm
IR:	2980, 1780, 1705, 1600 cm^{-1} .
NMR (CCl_4):	δ 7,23-7,78 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 4,32 (q, 2H), 4,26 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).

6. 5-Benzyliden-4-Hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on (18)

19 wird ohne Lösungsmittel auf 125° erhitzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung erstarrt die Schmelze zu einer gelben Masse, aus der farblose Kristalle isoliert werden. Schmp. 158° (Zers., aus Eisessig). Braune $FeCl_3$ -Reaktion nach Wasserzusatz. Ausbeute 40%.

$C_{11}H_8O_3$	(188,18)
Ber.:	C 70,21 H 4,28
Gef.:	C 70,50 H 4,02
pK_a :	4,34
UV (Methanol):	305 nm
IR:	3120-2690, 1710, 1600 cm^{-1} .
NMR:	siehe Abbildung.

7. 5-Benzyliden-4-hydroxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran3-carbonsäure-
tert-butylester (19)

Herstellung analog 14 aus 3,12 g (0,01 Mol) 13 und 2,45g (0,01 Mol) Kaliumsalz des Malonsäure-di-ter-butylesters. Farblose Kristalle vom Schmp. 118° (Zers. aus Methanol). Rote FeCl₃-Reaktion. Ausbeute 50%.

C ₁₆ H ₁₆ O ₅	(288,30)
Ber.:	C 66,66 H 5,59
Gef.:	C 66,72 H 5,40
UV (Methanol):	324 nm
IR:	3200, 2980, 1790, 1665, 1605 cm ⁻¹ .
NMR (d ₆ -DMSO):	δ 9,23 (s, 1 H, D ₂ O), 7,4-7,95 (m, 5H), 6,63 (s, 1H), 1,48 (s, 9H).

8. 5-Benzyl-4-hydroxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-
methylester (21)

- 1) 1,23 g (0,005 Mol) 14 werden in 50 ml Dioxan in Gegenwart von Pd/C (50 mg) bei 50° mit geringem Überdruck hydriert. Nach etwa 60 Min. sind 112 ml (0,005 Mol) Wasserstoff verbraucht. Durch Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man ein schmieriges Produkt, aus dem beim Stehenlassen farblose Kristalle gewonnen werden. Ausbeute 40% d. Th.
- 2) Herstellung analog 14 aus 1,70 g (0,01 Mol) Kalium-Malonsäuredimethylester und 3,14g (0,01 Mol) 60. Schmp. 153° (aus Isopropanol). Rote FeCl₃-Reaktion. Ausbeute 70% d. Th.

$C_{13}H_{12}O_5$	(248,15)
Ber.:	C 62,90 H 4,87
Gef.:	C 62,94 H 4,80
UV (Methanol):	248nm
IR:	3009,1760, 1650, 1600 cm^{-1} .
NMR ($CDCl_3$):	δ 10,08 (s, 1H, D_2O), 7,58 (s, 5H), 5,45 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,46 (m, 2H).

9. 5-Benzyl-4-hydroxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-äthylester (22)

Herstellung analog 21 aus 15 durch katalytische Hydrierung oder aus 3,14 g (0,01 Mol) 60 und 1,98 g (0,01 Mol) Kalium-Malonsäurediäthylester. Farbloses Pulver. Braune $FeCl_3$ -Reaktion. Schmp. 123^0 (aus Isopropanol). Ausbeute 45% d. Th.

$C_{14}H_{14}O_5$	(262,26)
Ber.:	C 64,12 H 5,38
Gef.:	C 64,15 H 5,13
UV (Methanol):	242 nm
IR:	3000, 1760, 1655, 1600 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO):	δ 7,7 (s, 1H, D_2O), 7,30 (s, 5H), 4,70 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 2,82 (q, 2H), 1,15 (q, 3H).

10. 5-Benzyl-4-methoxy-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-
methylester (23)

21 wird in eine ätherische Lösung von überschüssigem Diazomethan eingetragen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bleibt ein schmieriger Rückstand. Durch Destillation gewinnt man ein farbloses Öl. Sdp. 88⁰/0,3 Torr. Rohausbeute fast quantitativ.

$C_{14}H_{14}O_5$	(262,27)
Ber.:	C 64,12 H 5,38
Gef.:	C 64,46 H 5,40
UV (Methanol):	229 nm
IR:	2960, 1780, 1720, 1620 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO):	δ 7,30 (s, 5H), 5,42 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,18 (m, 2H).

11. 5-Benzyl-4-methoxy-2-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-
äthylester (24)

Herstellung analog 23 aus 22 und überschüssigem Diazomethan. Farbloses Öl. Sdp. 95⁰/o, 5 Torr. Rohausbeute fast quantitativ.

$C_{15}H_{16}O_5$	(276,30)
Ber.:	C 65,20 H 6,20
Gef.:	C 65,91 H 6,25
UV (Methanol):	227 nm
IR:	2980, 1760, 1710, 1600 cm^{-1} .

12. 5-Benzyl-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on (25)

0,5 g 23 oder 24 werden in 30 ml 1n-NaOH gelöst und 30 Min. lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Unter Aufbrausen fällt 25 als weißer Niederschlag aus. Schmp 128° (aus Toluol). FeCl₃-Reaktion positiv bei Anwesenheit von Wasser. Ausbeute 75% d.Th.

C ₁₁ H ₁₀ O ₃	(190,20)
ber.:	C 69,50 H 5,30
Gef.:	69,52 H 5,41
UV (Methanol):	226 nm
IR:	3200-2600, 1720, 1610 cm ⁻¹
NMR (d ₆ -DMSO):	δ 7,30 (s,5H), 5,10 (m,1H), 4,86 (s,1H,D ₂ O) 3,02 (m,2H).

13. 5-Benzyl-4-methoxy-2,5-dihydrofuran -5-on (26)

Herstellung analog 16 aus 25 und Diazomethan. Farbloses Öl, Sdp.78°/1 Torr. Rohausbeute fast quantitativ.

C ₁₂ H ₁₂ O ₃	(204,23)
Ber.:	C 70,57 H 5,92
Gef.:	C 71,10 H 5,60
UV (Methanol):	221 nm
IR:	2960, 1740, 1620 cm ⁻¹ .

14. 3-Acetyl-5-benzyliden-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on (27)

Die Herstellung erfolgt analog 14 aus 3,12 g (0,01 Mol) 13 und 1,78 g (0,01 Mol) Kalium-Acetessigester. Farblose, nadelförmige Kristalle. Rote FeCl_3 -Reaktion, Schmp. 154° (aus Methanol). Ausbeute 55% d.Th.

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$	(230,23)
Ber.:	C 67,82 H 4,38
Gef.:	C 67,96 H 4,20
pK_a :	4,28
UV (Methanol):	318 nm
IR:	3150, 1780, 1640, 1590 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO):	δ 12,32 (s, 1H, D_2O), 7,32-7,98 (m, 5H), 2,45 (s, 3H).

15. 3-Acetyl-5-benzyliden-4-methoxy-2,5-dihydrofuran-2-on (28)

Herstellung aus 27 und überschüssigem Diazomethan analog 16. Es bleibt eine rote Schmiere zurück, aus der durch Umkristallisieren ein farbloses Pulver erhalten wird. Schmp. 86° (aus Äthanol), Ausbeute 55% d.Th.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$	(244,26)
Ber.:	C 68,84 H 4,95
Gef.:	C 69,03 H 4,74
UV (Methanol):	339 nm
IR:	2960, 1770, 1690, 1590 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO): 7,3-7,9 (m, 5H), 6,64 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

16. 3-Acetyl-5-benzyl-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on (29)

1) Herstellung analog 21 durch Hydrieren von 27.

2) Die Herstellung erfolgt aus 3,14g (0,01 Mol) 60 und 1,78 g (0,01 Mol) Kaliumacetessigester analog 14. Farblose Kristalle, Schmp. 75° (aus Cyclohexan), Ausbeute 65% d.Th.

$C_{13}H_{12}O_4$ (232,25)

Ber.: C 67,23 H 5,21

Gef.: C 67,23 H 5,07

UV (Methanol): 268 nm

IR.: 3350, 2940, 1780, 1690, 1615 cm^{-1} .

NMR ($CDCl_3$): δ 7,38 (s, 5h), 5,00 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,42 (s, 3H).

17. 3-Acetyl-5-benzyl-4-methoxy-2,5-dihydrofuran-2-on (30)

Die Herstellung erfolgt aus 29 und überschüssigem Diazomethan analog 16. Farbloses Öl, Sdp. 87°/0,5Torr, Rohausbeute 60% d.Th.

$C_{13}H_{12}O_4$ (232,25)

Ber.: C 68,28 H 5,73

Gef.: C 68,87 H 5,90

UV (Methanol) 244 nm

IR.: 3040, 2950, 1760, 1690, 1620 cm^{-1} .

18. 5-Benzyliden-3-(3-hydroxi-4-trifluoro-3-trifluormethyl-
butan1-on-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-on (21)

Das bei der Aufarbeitung von 27 zurückbleibende Öl kristallisiert nach längerem Stehen. Farblose Kristalle vom Schmp. 186° (aus Chloroform), bräunliche FeCl_3 -Reaktion. Ausbeute 15% d.Th.

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{F}_6$	(396,36)
Ber.:	C 48,50 H 2,56
Gef.:	C 48,57 H 2,60
UV (Methanol):	314 nm
IR.:	3400, 3290, 2940, 1780, 1650, 1575 cm^{-1} .
NMR.:	siehe Abbildung
MS:	m/e 396 (M^+ , 100%), 366 (11%), 119 (77%), 91 (77%) 90 (62%), 69 (94%).

19. 2-Amino-5-benzyliden-3-cyano-4,5-dihydrofuran-4-on (34)

1,04 g Kalium-Malonsäure-Dinitril (0,01 Mol) werden mit 3,12 g (0,01 Mol) 13 wie bei der Herstellung von 14 umgesetzt. Farbloses Pulver, Zers. über 300° (aus DMSO/Wasser 8:2), Ausbeute 60% d.Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$	(212,20)
Ber.:	C 67,92 H 3,80 N 13,20
Gef.:	C 68,28 H 3,68 N 12,97

UV (Methanol): 310 nm
 IR.: 3230, 3000, 2230, 1690, 1630 cm^{-1} .
 NMR (d_6 -DMSO): δ 9,56 (s, 2H, D_2O), 7,34 -8,00 (m, 5H),
 6,65 (s, 1H).

20. 5-Benzyliden-3-cyano-2-(dimethylamino-methylenamino)-
4,5-dihydrofuran-2-on (35)

0,53 g (0,0025 Mol) 34 werden mit 0,2 ml Dimethylformamid und
 2,39 g (0,02 Mol) Dimethylformamid-dimethylacetal erwärmt,
 bis eine klare Lösung entstanden ist. Beim Abkühlen fällt
 ein gelber Niederschlag aus. Hellgelbes Pulver, Schmp. 196°
 (aus Methanol), Ausbeute 80% d.Th.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_2$ (267,29)
 Ber.: C 67,41 H 4,90 N 15,72
 Gef.: C 67,35 H 4,82 N 15,58
 UV (Methanol): 267, 367 nm
 IR.: 2930, 2210, 1690 cm^{-1} .
 NMR (d_6 -DMSO): δ 8,50 (s, 1H), 7,38-7,95 (m, 5H)
 6,68 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

21. 2-Cyano-3,4-dihydroxi-5-phenyl-pentadien-(2,4)-1-säure-
äthylester (36)

Die Herstellung erfolgt analog 14 aus 1,51g (0,01 Mol) Kalium-Cyanessigsäureäthylester und 3,12g (0,01 Mol) 13. Beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure fällt 36 als farbloses Pulver aus.

Schmp. 85° (aus CCl_4), rote FeCl_3 -Reaktion, Ausbeute 45% d.Th.

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$ (259,27)

Ber.: C 64,86 H 5,05 N 5,40

Gef.: C 64,50 H 4,91 N 5,05

UV (Methanol): 268 nm

IR: 2800-3150, 2230, 1725, 1665, 1595 cm^{-1}

NMR: siehe Abbildung.

22. 5-Benzyliden-4-hydroxi-2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carbon-
säureäthylester (37)

1) Das bei der Darstellung von 36 zurückbleibende Öl erstarrt nach einigem Stehen zu einem kristallinen Brei. Durch Umkristallisieren gewinnt man farblose Kristalle. Ausbeute 30% d. Th.

2) 1,3g 36 (0,005 Mol) werden in 20 ml Äthanol eine Stunde lang bei Siedetemperatur gehalten. Beim Erkalten kristallisiert 37 aus. Schmp. 265° (Zers. aus Methanol), rote FeCl_3 -Reaktion. Ausbeute 85% d. Th.

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$ (259,27)

Ber.:	C 64,86 H 5,05 N 5,40
Gef.:	C 65,00 H 4,85 N 5,28
UV (Methanol):	308 nm
IR:	3400, 2850-3100, 1690, 1610 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	δ 9,50 (s, 1H, D_2O), 8,35 (s, 1H, D_2O), 7,40-7,96 (m, 5H), 6,57 (s, 1H), 4,24 (q, 2H), 1,29 (t, 3H).

23. 5-Benzyliden-4-hydroxi-2-imino-2,5- dihydrofuran-3-carbon-
säuremethylester (28)

Die Herstellung erfolgt analog 14 aus 1,37g (0,01 Mol) Kalium-
cyanessigsäuremethylester und 3,12g (0,01Mol) 13. Das nach dem
Ansäuern erhaltene Produktgemisch wird in 50 ml Methanol
aufgenommen und eine Stunde lang zum Sieden erhitzt. Nach dem
Abkühlen erhält man farblose Kristalle. Schmp. 285° (Zers., aus
Methanol). Braune FeCl_3 -Reaktion. Ausbeute 65% d. Th.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$	(245,25)
Ber.:	C 63,67 H 4,52 N 5,71
Gef.:	C 63,60 H 4,57 N 5,51
UV (Methanol):	305 nm
IR:	3410, 2850-3100, 1695, 1620 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO):	δ 9,45 (s, 1H, D_2O), 8,38 (s, 1H, D_2O), 7,40-7,98 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 3,77 (s, 3H).

24. 5-Benzyliden-3-cyano-4-hydroxi-2,4-dihydrofuran-2-on (39)

Eine Lösung von 0,39g (0,01 Grammatom) Kalium und 1,30g (0,005 Mol) 37 in 30 ml Äthanol wird eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Der beim Erkalten ausfallende Niederschlag wird abgetrennt und in 20 ml Wasser gelöst. Nach Zusatz von 10 ml 3n-Salzsäure erhält man ein schwerlösliches, farbloses Pulver vom Schmp. 240°. Rohausbeute 75% d. Th.

$C_{12}H_7O_3N$	(213,20)
Ber.:	C 67,60 H 3,31 N 6,57
Gef.:	C 67,97 H 3,14 N 6,75
UV (Methanol):	309 nm
IR:	2930, 2250, 1775, 1600 cm^{-1} .

25. 5-Benzyliden-2-amino-3,4-dihydrofuran-4-on (41)

1,3g (0,005 Mol) 37 werden in einem Gemisch von 15 ml 40%iger KOH und 15 ml Äthanol 30 Min. lang unter Rückfluß erhitzt, bis die Lösung gelartig erstarrt. Man setzt 50 ml Wasser zu und bringt die Lösung mit verdünnter Salzsäure auf pH 3. Dann wird mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels bleibt eine Schmiere zurück, die in Äthanol aufgenommen wird. Bei -50° erhält man farbose Kristalle vom Schmp. 188° (Verfärb., aus Methanol). Ausbeute 55% d. Th.

$C_{11}H_9O_2N$	(187,20)
Ber.:	C 70,58 H 4,85 N 7,48

Gef.: C 70,40 H 4,90 N 7,42
 UV (Methanol): 325 nm
 IR: 3200, 1710, 1625 cm^{-1}
 NMR (d_6 -DMSO): δ 11,73 (s, D_2O), 10,62 (s, D_2O), 9,09
 (s, D_2O zus. 2H); 7,25-7,72 (m, 5H); 6,28
 (s,), 6,20 (s, zus. 1H); 5,05 (s, D_2O),
 3,23 (s, D_2O , zus. 1H).

26. 5-Benzyliden-2-imino-4-methoxy-2,4-dihydrofuran (42)

41 wird in Äther mit überschüssigem Diazomethan bei Anwesenheit von Methanol methyliert. Farbloses Pulver, Schmp. 174° (aus Isopropanol), Ausbeute 85% d. Th.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (198,22)
 Ber.: C 69,82 H 5,86 N 7,40
 Gef.: C 70,20 H 5,47 N 6,75
 UV (Methanol): 325 nm
 IR: 1680, 1600 cm^{-1} .
 NMR (d_6 -DMSO): δ 1,38 (s, 1H, D_2O), 7,23-7,68 (m, 5H),
 6,20 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

27. 2-Amino-5-benzyliden-4-oxo-4,5-dihydrofuran-2'4'-dinitro-phenylhydrazon (43)

0,37 g (0,001 Mol) 41 werden in 5 ml Äthanol gelöst und mit

15 ml 10%iger Dinitrophenyldyrzin-perchlorat-Lösung (0,005 Mol) versetzt. Bei Eiskühlung fallen nach 5 Minuten rote Kristalle aus. Schmp. 293° (Zers., aus Essigester). Ausbeute 85% d. Th.

$C_{17}H_{13}O_5N_5$ (367,32)
 Ber.: C 55,59 H 3,57 N 19,07
 Gef.: C 56,02 H 3,66 N 18,75
 UV (Methanol): 323 nm
 IR: 3300, 3120, 1720, 1610, 1585 cm^{-1} .

28. 5-Benzyliden-2-(dimethylamino-methylenamino)-4,5-dihydro-furan-4-on (44)

0,95g (0,005 Mol) 41 werden mit 3,5 ml (0,04 Mol) Dimethylformamid-dimethylacetal 5 Min. lang auf 80° erwärmt. Der Niederschlag wird abgetrennt und mit Methanol ausgewaschen. Gelbes Pulver, Schmp. 228°, Ausbeute 80% d.Th.

$C_{14}H_{14}O_2N_2$ (242,28)
 Ber.: C 69,41 H 5,82 N 11,56
 Gef.: C 69,56 H 5,76 N 11,47
 UV (Methanol): 320 nm
 IR: 1710, 1640, 1610 cm^{-1} .
 NMR (d_6 -DMSO): δ 9,60 (s, 1H, D_2O), 7,24-7,83 (m, 5H), 6,35 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

29. 3-(5-Benzyliden-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on-3-yl)3-oxo-
propionsäuremethylester (46)

3,1g 13 (0,01 Mol) werden mit 2,1 g (0,01 Mol) Kaliumsalz des Acetondicarbonsäuredimethylesters wie zur Herstellung von 14 umgesetzt. Farblose Kristalle, Schmp. 126° (aus Methanol), rote FeCl_3 -Reaktion, Ausbeute 60% d. Th.

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_6$	(288,27)
Ber.:	C 62,50 H 4,19
Gef.:	C 62,71 H 4,35
UV (Methanol):	312 nm
IR:	3240, 1775, 1745, 1640, 1580 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO):	δ 11,02 (s, 1H, D_2O), 7,28-7,89 (m, 5H), 6,32 (s, 1H), 3,83 (s, 2H, D_2O), 3,62 (s, 3H).

30. 3-(5-Benzyliden-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on-3-yl)-3-
oxo-propionsäureäthylester (47)

Die Herstellung analog 14 aus 3,1g (0,01 Mol) 13 und 2,2g (0,01 Mol) Kaliumsalz des Acetondicarbonsäurediäthylesters. Farblose Kristalle, Schmp. 105° (aus Äthanol); rote FeCl_3 -Reaktion. Ausbeute 60% d.Th.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_6$	(302,29)
Ber.:	C 63,57 H 4,67

Gef.:	C 63,52 H 4,65
UV (Methanol):	313 nm
IR:	3200, 1770, 1740, 1635, 1676 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO):	δ 1,16 (s, 1H, D_2O), 7,18-7,38 (m, 5H), 6,24 (s, 1H), 4,00 (q, 2H), 3,70 (s, 2H, D_2O), 1,22 (t, 3H).

31. 3-Acetyl-4,5-diphenyl-2-hydroxi-cyclopenta-2,4-dien-1-on (48)

2,0g (0,01 Mol) Kaliumsalz des Benzoylaceton werden mit 3,1 g (0,01 Mol) 13 wie zur Herstellung von 14 umgesetzt. Man erhält ein grünes, beständiges Salz. Das getrocknete Salz wird in 30 ml Äther suspendiert und bei -10° mit saurem Ionenaustauscher 5 Min. lang gerührt. Die gelbe, klare Lösung wird bei 0° eingengt. Bei -40° erhält man farblose Kristalle. Schmp. 120° (Zers., aus CCl_4), grüne FeCl_3 -Reaktion, Ausbeute 55% d.Th.

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_3$	(290,23)
Ber.:	C 78,60 H 4,86
Gef.:	C 78,75 H 4,89
UV (Methanol):	308 nm
IR:	3450, 3060, 2940, 1680, 1700, 1610, 1595 cm^{-1} .
NMR (CDCl_3):	δ 7,20-7,58 (m, 10H), 1,53 (s, 3H).
MS:	siehe Abbildung

32. 9-Acetyl-7,8-diphenyl-cyclopentadieno-[5',4'-b]-1H-pteridin (49)

Das bei der Herstellung von 48 erhaltene grüne Salz wird in Methanol gelöst und mit überschüssiger o-Phenylendiaminlösung versetzt. Man erwärmt 10 Min. unter Rückfluß. Im Eisbad kristallisieren dunkelviolette Nadeln aus. Schmp. 198° (aus Äthanol). Ausbeute fast quantitativ.

$C_{25}H_{18}ON_2$ (362,43)

Ber.: C 82,85 H 5,01 N 7,73

Gef.: C 83,07 H 4,72 N 7,83

UV (Methanol): 320 nm

IR.: 3180, 1605, 1565 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO): δ 8,45 (s, 1H, D_2O), 7,17-7,95 (m, 14H), 1,82 (s, 3H).

33. 5-Cinnamyliden-2-bis-trifluormethyl-1,3-dioxolan-4-on (52)

10,0 g 5-Phenyl-4-penten-2-oxo-säure (51) und 50 mg p-Toluolsulfonsäure werden in 30 ml abs. DMSO gelöst. Unter kräftigem Rühren wird Hexafluoracetoneingeleitet, bis kein Gas mehr absorbiert wird. Man rührt noch eine Stunde, setzt dann 100 ml Wasser zu und extrahiert dreimal mit Methylenchlorid. Das Lösungsmittel wird mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Es hinterbleiben schwach gelbe, wohlriechende Kristallnadeln. Schmp. 73° (aus Pentan). Ausbeute 85% d.Th.

$C_{14}H_8O_3F_6$	(338,14)
Ber.:	C 49,72 H 2,38
Gef.:	C 49,79 H 2,46
UV. (Methanol)	343 nm
IR:	2920, 1820, 1610, 1595 cm^{-1} .
NMR: (CD_3OD)	δ 6,79-7,70 (m).

34. 5-Cinnamyliden-4-hydroxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbon-
säuremethylester (53)

Die Herstellung erfolgt analog 14 aus 3,38 g (0,01 Mol) 52 und 1,60 g (0,01 Mol) Kalium-Malonsäuredimethylester. Gelbe Kristalle, Schmp. 220° (aus Methanol), braune $FeCl_3$ -Reaktion. Ausbeute 65% d.Th.

$C_{15}H_{12}O_5$	(272,27)
Ber.:	C 66,17 H 4,44
Gef.:	C 66,13 H 4,46
UV (Methanol):	350 nm
IR:	3300-3100, 3050, 2960, 1785, 1670, 1620, 1605 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO):	δ 2,10 (s, 1H, D_2O), 7,07-7,72 (m, 7H), 6,58 (m, 1H), 3,72 (s, 3H).
pK_a :	4,20

35. 5-Cinnamyliden-4-hydroxi-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbon-
säure-äthylester (54)

Herstellung analog 14 aus 3,38 g (0,01 Mol) 52 und 2,10 g
(0,01 Mol) Kalium-Malonsäurediäthylester. Gelbe Nadeln, Schmp.
188° (aus Methanol), rote FeCl_3 -Reaktion. Ausbeute 65% d.Th.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (286,29)

Ber.: C 67,13 H 4,93

Gef.: C 67,10 H 4,85

UV (Methanol): 349 nm

IR: 3100-3300, 1770, 1670, 1600 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO): δ 10,24 (s, 1H, D_2O), 6,96 (m, 7H),
6,50 (m, 1H), 4,15 (q, 2H), 1,24 (t, 2H)!

pK_a : 4,33

36. 5-Cinnamyliden-4-hydroxi-2-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carbon-
säure-t-butylester (55)

Die Darstellung erfolgt wie bei 14 aus 3,38g (0,01 Mol) 52 und
2,54g (0,01 Mol) Kalium-Malonsäure-di-t-butylester. Gelbe Kristalle,
Schmp. 125° (Zers., aus Methanol), rotbraune FeCl_3 -Reaktion,
Ausbeute 55% d.Th.

$C_{18}H_{18}O_5$	(314,34)
Ber.:	C 68,78 H 5,77
Gef.:	C 68,90 H 5,75
UV (Methanol):	340 nm
IR:	2980, 2900-3100, 1785, 1665, 1600 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	δ 8,78 (s, 1H, D_2O), 7,10-7,73 (m, 7H), 6,58 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

37. 5-Cinnamyliden-4-methoxy-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäuremethylester (56)

53 wird in Äther mit überschüssigem Diazomethan in Äther methyliert. Gelbes Pulver, Schmp. 123° (Zers.), Ausbeute fast quantitativ.

$C_{16}H_{14}O_5$	(286,29)
Ber.:	C 67,13 H 4,93
Gef.:	C 67,36 H 4,90
UV (Methanol):	365 nm
IR:	2950, 2920, 1785, 1710, 1600 cm^{-1} .

38. 5-Cinnamyliden-4-methoxy-2,5-dihydrofuran-2-on (57)

58 wird wie bei der Herstellung von 16 mit überschüssigem Diazomethan in Äther methyliert. Schwach gelbes Pulver, Schmp. 130° (aus Methanol), Ausbeute fast quantitativ.

$C_{14}H_{12}O_3$	(228,26)
Ber.:	C 73,76 H 5,30
Gef.:	C 73,52 H 5,32
UV (Methanol):	343 nm
IR:	3120, 1765, 1600 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	δ 7,08-7,70 (m,7H), 6,30 (m,1H), 5,78 (s,1H), 4,05 (s,3H).

39. 5-Cinnamyliden-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on (58)

55 wird bis zur Beendigung der Gasentwicklung auf 130° trocken erhitzt. Aus dem teil-kristallinen Rückstand gewinnt man durch Umkristallisieren schwach gelbe Kristalle. Schmp. 184° (aus Methanol), Ausbeute 50-60% d.Th., schwankend.

$C_{13}H_{10}O_3$	(214,23)
Ber.:	C 72,89 H 4,70
Gef.:	C 72,97 H 4,70
UV (Methanol):	333 nm
IR:	2800-3100, 1740, 1600 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO):	δ 11,4-12,0 (s, 1H, D_2O), 7,00-7,68 (m,7H), 6,30 (m,1H), 5,25 (s,1H, D_2O).

40. 5-Benzyl-2,2-bis-trifluormethyl-1,3-dioxolan-4-on (60)

10,0g Phenylmilchsäure werden in 30 ml abs. DMSO unter Zusatz von 50 mg p-Toluolsulfonsäure wie bei der Herstellung von 13 umgesetzt. Durch Destillation erhält man ein farbloses Öl vom Sdp. 56°/o, 13 Torr. Ausbeute 70% d.Th.

$C_{12}H_8O_3F_6$	(314,38)
Ber.:	C 45,84 H 2,58
Gef.:	C 46,17 H 2,39
UV (Cyclohexan):	214 nm
IR:	3070, 3040, 2940, 1845, 1500 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	δ 7,24 (s, 5H), 5,59 (m, 1H), 3,16 (m, 2H).

41. 4-Acetoxi-5-benzyliden-2,5-dihydrofuran-2-on (62)

In 20 ml wasserfreiem Methanol werden 0,12 g Natrium gelöst (0,005 Grammatom). Dann gibt man 0,95 g 18 (0,005 Mol) zu, erwärmt bis zur völligen Lösung und dampft das Lösungsmittel ab. Man suspendiert das erhaltene Salz in Äther und tropft unter kräftigem Rühren und Eiskühlung langsam eine Lösung von 0,47g (0,006 Mol) Acetylchlorid in 10 ml Äther zu. Nach zwei Stunden wird filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Durch Umkristallisation erhält man farblose Nadeln, Schmp. 174° (Zers., aus Isopropanol). Ausbeute 65% d.Th.

$C_{13}H_{10}O_4$	(230,23)
Ber.:	C 67,82 H 4,38

Gef.: C 67,95 H 4,27
 UV (Methanol): 325 nm
 IR: 3070, 2930, 1795, 1740, 1595 cm^{-1} .
 NMR (d_6 -DMSO): δ 7,30-7,86 (m,6H), 6,24 (s,1H), 1,87 (s,3H).

42. 4-Benzoyloxi-5-benzyliden-2,5-dihydrofuran-2-on (63)

Die Darstellung erfolgt analog 62 aus 0,12g (0,005 Grammatom) Natrium, 0,94g 18 (0,005 Mol) und 1,40g (0,01 Mol) Benzoylchlorid. Farblose Kristallnadeln, Schmp. 173° (aus Methanol), Ausbeute 60% d. Th.

$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{O}_4$ (291,29)
 Ber.: C 74,22 H 3,81
 Gef.: C 74,40 H 3,95
 UV (Methanol): 329 nm
 IR: 3060, 2930, 1595 cm^{-1} .
 NMR (d_6 -DMSO): δ 7,38-8,25 (m,10H), 6,95 (s,1H), 6,67 (s,1H).

44. 3-Benzoyl-5-benzyliden-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on (64)

100 mg 63 werden in wasserfreiem Äthylacetat gelöst. Nach Zusatz von 10 mg Kaliumcarbonat wird sechs Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Durch chromatographische Trennung erhält man

ein farbloses Pulver. Schmp. 157° (aus Isopropanol), Ausbeute 20% d.Th.

$C_{18}H_{11}O_4$	(291,29)
Ber.:	C 74,22 H 3,81
Gef.:	C 74,42 H 3,87
UV (Methanol):	329 nm
IR:	3000-3200, 1785, 1635, 1600 cm^{-1}

45. 5-Benzyliden-3-brom-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran2-on (67)

200 mg 18 werden in Methylenchlorid gelöst. Unter Rühren und Eiskühlung wird solange Bromlösung in dem gleichen Lösungsmittel zugetropft, bis keine Entfärbung mehr eintritt. Dann wird noch 15 Min. gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Farbloses Pulver, Schmp. 197° (aus Äthylacetat), Ausbeute 90% d.Th.

$C_{11}H_7O_3Br$	(276,09)
Ber.:	C 49,47 H 2,65 Br 29,29
Gef.:	C 49,75 H 2,78 Br 29,83
UV (Methanol):	321 nm
IR:	2850-3300, 1745, 1605 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	δ 8,30 (s, 1H, D_2O), 7,38-7,88 (m, 5H), 6,62 (s, 1H).

46. 3,3'-Methylen-bis-(5-benzyliden-4-hydroxi-2,5-dihydrofuran-2-on) (69)

0,94g (0,005 Mol) 18 werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 2 ml 35%iger Formaldehydlösung (ca. 0,02 Mol) im Autoklaven 1 Stunde lang auf 90° erhitzt. Beim Erkalten fallen farblose Kristallnadeln aus. Schmp. 244°, Ausbeute 45% d.Th.

$C_{23}H_{16}O_6$	(388,39)
Ber.:	C 71,13 H 4,15
Gef.:	C 71,20 H 4,10
UV (Methanol):	317 nm
IR:	siehe Abbildung
NMR (d_6 -DMSO):	δ 8,60 (s, 2H, D_2O), 7,26-7,82 (m, 10H), 6,37 (s, 2H), 3,24 (s, 2H).

47. 3,5-Bis-benzyliden-tetrahydrofuran-2,4-dion (71)

1) 1,23g 14 (0,005 Mol) werden in einem Gemisch von 20 ml Äthanol und 20 ml konz. Salzsäure suspendiert. Nach Zusatz von 0,53g (0,005 Mol) Benzaldehyd wird vier Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Der orangefarbene Niederschlag wird abgesaugt; nach chromatographischer Trennung erhält man 71. Ausbeute 25% d.Th.

2) Zu einer warmen Lösung von 0,94g 18 (0,005 Mol) in 30 ml Eisessig und 1ml konz. Salzsäure werden 0,53g (0,005 Mol) Benzyldehyd in 10ml Eisessig sehr langsam zugetropft. Man

rührt noch 10 Min. lang und gießt die Lösung in Eiswasser.
Der Niederschlag wird abgesaugt und chromatographisch aufgetrennt. Schmp. 98° (Zers.). Ausbeute 15-20%.

$C_{18}H_{12}O_3$	(276,31)
Ber.:	C 78,25 H 4,38
Gef.:	C 78,49 H 4,42
UV (Chloroform):	291, 398 nm
IR:	1785, 1710, 1610, 1595 cm^{-1}
MS:	m/e 276 (M^+ , 85%), 118 (100), 91 (73), 90 (80).

Chromatographie:

Trennung auf Kieselgel-Dickschichtplatten (Hersteller Fa. Merck).

Laufmittel: CCl_4 /Methanol/Eisessig 80:15:5

Rf	<u>71</u>	0,55
	<u>74</u>	0,75

48. 5-Benzyliden-3-cinnamyliden-tetrahydrofuran-2,4-dion (72)

Herstellung analog 71 aus 0,94g (0,005 Mol) 18 und 0,66g (0,005 Mol) Zimtaldehyd. Nach chromatographischer Trennung (siehe 75) erhält man orangerote Kristalle, Schmp. 102° (aus Äthanol), Ausbeute 30% d.Th.

$C_{20}H_{14}O_3$	(302,33)
Ber.:	C 79,46 H 4,67
Gef.:	C 79,53 H 4,68

UV (Chloroform): 294, 411 nm
 IR: 1780, 1710, 1635, 1595, 1610 cm^{-1} .
 NMR (CDCl_3): δ 7,36-8,55 (m, 13H), 6,72 (s, 1H).
 MS: m/e 302 (M^+ , 94%), 276 (49), 207 (39),
 128 (100), 90 (94).

49. 5-Benzyliden-3-(3-indolyl)-methylen-tetrahydrofuran-2,4-
dion (73)

Zu einer Lösung von 0,94g (0,005 Mol) 18 in 25 ml Äthanol gibt man 2 ml konz. Salzsäure und 0,73 g Indol-3-carbaldehyd (0,005 Mol). Man erhitzt zwei Stunden unter Rückfluß. Beim Erkalten fallen gelbe Kristalle aus. Schmp. 298° (Zers., aus Isopropanol). Ausbeute 70% d.Th.

$\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ (315,33)
 Ber.: C 76,18 H 4,15 N 4,44
 Gef.: C 76,30 H 4,17 N 4,30
 UV (CHCl_3): 295, 458 nm
 IR: 3200, 3050, 2940, 1770, 1740, 1615,
 1595 cm^{-1} .
 NMR (d_6 -DMSO): δ 9,1 (s, D_2O), 9,5 (s, D_2O), 12,8 (s,
 D_2O , zusammen 1H), 7,18-8,27 (m, 11H),
 6,65 (s, 1H).

50. 3,3'-Benzyliden-bis-(5-benzyliden-4-hydroxi-2,5-dihydro-furan-2-on) (74)

74 wird bei der Herstellung von 71 als zweites Produkt erhalten.

Schmp. 138° (ohne weitere Reinigung). Ausbeute 20%.

$C_{29}H_{21}O_6$ (465,48)

Ber.: C 74,99 H 4,34

Gef.: C 75,23 H 4,20

UV (Methanol): 313 nm

IR: 2750-3300, 1760, 1725, 1615, 1595 cm^{-1}

(Chromatographie siehe 71)

51. 3,3'-Cinnamyliden-bis-(5-benzyliden-4-hydroxi-2,5-dihydro-furan-2-on) (75)

Herstellung analog 72 aus 0,94g (0,005 Mol) 18 und 0,66g (0,005 Mol) Zimtaldehyd. Schmp. 124° (aus DMSO-Wasser 8:2), gelbes Pulver, Ausbeute 20-40%.

$C_{31}H_{22}O_6$ (490,53)

Ber.: C 75,91 H 4,52

Gef.: C 75,96 H 4,52

UV (Methanol): 325 nm

IR: 2800-3200, 2920, 1775, 1710, 1615, 1590 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO): δ 6,4-8,1 (m)

Chromatographie:

Trennung auf Kieselgel-Dickschichtplatten (Hersteller Fa. Merck)

Laufmittel: CCl_4 /Methanol/Eisessig 80:15:5

Rf 72 0,5

75 0,75

52. 3,3'-Cinnamyliden-bis-(5-benzyliden-4-methoxy-2,5-dihydro-furan-2-on) (76)

75 wird in Äther / Methanol mit überschüssigem Diazomethan methyliert. Farblose Kristalle, Schmp. 127° (Zers., aus Methanol), Ausbeute fast quantitativ.

$\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{O}_6$ (518,58)

Ber.: C 76,43 H 5,05

Gef.: C 76,70 H 5,14

UV (Methanol): 328 nm

IR: 3070, 3020, 2950, 1780, 1760, 1610,
1590 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO): δ 7,20-7,93 (m, 17H), 6,28 (s, 2H), 5,16
(d, 1H, J 8 Hz), 3,97 (s, 3H), 4,10 (s, 3H).

53. 5-Benzyliden-3-(1-phenyl-äthyliden)-tetrahydrofuran-2,4-dion (77)

71 wird in Äther/Methanol mit überschüssigem Diazomethan be-

handelt. Hellgelbes Pulver, Schmp. 205° (aus Toluol), Ausbeute fast quantitativ).

$C_{19}H_{14}O_3$	(290,32)
Ber.:	C 78,61 H 4,86
Gef.:	C 78,79 H 4,80
UV (Methanol):	380 nm
IR:	2960, 2880, 1770, 1735, 1615 cm^{-1} .
NMR ($CDCl_3$):	δ 7,25-7,90 (m, 10H), 6,30 (s, 1H), 3,80 (s, 3H).

54. 3-(6-Benzyliden-2,5-dioxo-spiro-2,3-perhydro-oxepin-3-yl)-1-phenyl-propen-1) (79)

72 wird in Äther/Methanol 4:1 mit überschüssigem Diazomethan behandelt. Nach 3Min. wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es hinterbleibt ein teilkristalliner Rückstand, durch Umkristallisieren erhält man farblose Kristallnadeln. Schmp. 128° (aus Äthanol). Ausbeute 55% d.Th.

$C_{22}H_{18}O_3$	(330,39)
Ber.:	C 79,98 H 5,57
Gef.:	C 80,07 H 5,31
UV (Methanol):	249, 308 nm
IR:	3070, 3040, 2930, 1805, 1730, 1640, 1600 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 7,10-7,95 (m, 10H), 6,68 (s, 1H),
6,44 (m, 1H, J 16Hz), 6,14 (m, 1H,
J 16 Hz, entkoppelt), 2,73 (m, 2H),
2,46 (m, 1H), 2,00 (m, 2H).

MS: m/e 330 (M^+ , 79%), 212 (15), 202 (20),
143 (40), 118 (91), 117 (53), 115 (74),
90 (100), 91 (82).

55. 5-Benzyliden-3-isopropyliden-tetrahydrofuran-2,4-dion (82)

0,5g 18 werden in 20 ml Aceton gelöst. Nach Zusatz von 50 mg
p-Toluolsulfonsäure wird im Autoklaven 1 Stunde lang auf 100°
erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man eine
braune Schmiere, aus der durch Sublimation farblose Kristalle
gewonnen werden. Schmp. 162° (aus Cyclohexan). Ausbeute 45%
d.Th.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (228, 26)

Ber.: C 73,67 H 5,30

Gef.: C 73,93 H 5,17

UV (Methanol): 296 nm

IR: 1780, 1710, 1630, 1615 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 7,34-7,95 (m, 5H), 6,63 (s, 1H), 2,69
(s, 3H), 2,64 (s, 3H).

56. 5-Benzyliden-4-methoxy-3-(1-propen-2-yl)-2,5-dihydrofuran-2-on (83)

82 wird in Äther mit überschüssigem Diazomethan methyliert. Man erhält eine braune Schmiere, aus der durch Trennung auf einer Kieselgel-Säule 83 erhalten wird. Schmp. 105° (Zers., ohne weitere Reinigung). Farbloses Pulver, Ausbeute 45-50% d.Th.

$C_{15}H_{14}O_3$	(242,28)
Ber.:	C 74,36 H 5,82
Gef.:	C 74,47 H 5,82
UV (Methanol):	323 nm
IR:	3080, 3000, 2940, 1760, 1630, 1610 cm^{-1} .
MS:	m/e 242 (M^+ , 100%), 199(38), 118 (76), 91 (77), 90 (83).

57. 5-Benzyliden-3-dimethylaminomethylen-tetrahydrofuran-2,4-dion (84)

0,94g 18 (0,005 Mol) werden mit 2,38g (0,02 Mol) Dimethylformamid-Dimethylacetal versetzt und 10 Min. lang auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten fallen gelbe Kristalle aus. Schmp. 232° (DMSO), Ausbeute fast quantitativ.

$C_{14}H_{13}O_3N$	(243,27)
Ber.:	C 69,12 H 5,39 N 5,76
Gef.:	C 68,89 H 5,56 N 5,52

UV (Methanol): 335 nm
 IR: 2980, 2940, 1755, 1695, 1630, 1605 cm^{-1} .
 NMR (d_6 -DMSO): δ 7,32-7,95 (m,6H), 6,45 (s,1H), 3,78 (s,3H), 3,45 (s,3H).

58. 5-Benzyl-3-dimethylaminometylen-tetrahydrofuran-2,4-dion (85)

Herstellung analog 84 aus 0,95g (0,005 Mol) 25 und 2,38g (0,02 Mol) Dimethylformamid-Dimethylacetal. Farbloses Pulver, Schmp. 136° (DMSO), Ausbeute fast quantitativ.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ (245,29)
 Ber.: C 68,55 H 6,16 N 5,71
 Gef.: C 68,70 H 6,17 N 5,79
 UV (Cyclohexan): 307 nm
 IR: 3040, 2950, 1740, 1660, 1610 cm^{-1} .
 NMR (d_6 -DMSO): δ 7,30 (s,5H), 4,08 (m,1H), 3,62 (s,3H), 3,38 (s,3H), 3,00 (m,2H).

59. 5-Benzyliden-3-hydroximethylen-tetrahydrofuran-2,4-dion (86)

0,3g 84 in 20ml Methanol werden mit 3 ml 3n-KOH 10 Min. lang auf 50° erwärmt. Beim vorsichtigen Ansäuern erhält man ein farbloses Pulver. Schmp. 185° (Zers., aus Essigsester), Ausbeute 55% d.Th.

$C_{12}H_8O_4$	(216,19)
Ber.:	C 66,67 H 3,73
Gef.:	C 66,70 H 3,82
UV (Methanol):	316 nm
IR:	2800-3250, 1790, 1755, 1635, 1590 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	δ 10,50 (s,1H, D_2O), 9,03 (s,1H), 7,35-7,96 (m,5H), 6,35 (s,1H).

60. 5-Benzyl-3-hydroximethylen-tetrahydrofuran-2,4-dion (87)

Herstellung analog 86 aus 85. Farbloses Pulver, Schmp. 138°
(aus Essigester/Methanol 1:1), Ausbeute 60% d.Th.

$C_{12}H_{10}O_4$	(218,20)
Ber.:	C 66,45 H 4,19
Gef.:	C 66,53 H 4,22
UV (Methanol):	303 nm
IR:	2800-3250, 1795, 1755, 1615 cm^{-1} .

61. 5-Benzyliden-3(5-benzyliden-4-hydroxi-2,5dihydrofuran-2-on-3-yl-methylen)-tetrahydrofuran-2,4-dion (88)

0,47g 18 (0,0025 Mol) und 0,54g (0,0025 Mol) 86 werden in 20 ml Äthanol gelöst. Nach Zusatz von 2 Tropfen konz. Salzsäure wird eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Man erhält eine rote,

schwerlösliche Verbindung. Schmp. 180° (Zers., aus CH_2Cl_2).

Ausbeute 65% d.Th.

$\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{O}_6$	(386,37)
Ber.:	C 71,50 H 3,64
Gef.:	C 71,53 H 3,90
UV (Methanol):	224,440 nm
IR:	2920, 1750-1795, 1620, 1560 cm^{-1}

62. 3-Acetyl-5-benzyliden-4-morpholino-2-5-dihydrofuran-

2-on (89)

1,22 g (0,005 Mol) 28 werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 0,87 g (0,01 Mol) Morpholin 10 Min. lang unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten fallen hellgelbe Nadeln aus. Schmp. 166° (aus Methanol). Ausbeute 90% d.Th.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$	(299,34)
Ber.:	C 68,21 H 5,73 N 4,68
Gef.:	C 68,34 H 5,56 N 4,65
UV. (Methanol) :	348 nm
IR.:	2970, 2900, 1740, 1670, 1620 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO)	δ 7,63 (m, 5H), 6,71 (s, 1H), 3,72 (s, 8H) 2,39 (s, 3H).

63. 3-Acetyl-4-benzylamino-5-benzyliden-2,5-dihydrofuran-
2-on (90)

1,22 g (0,005 Mol) 28 werden mit 1,07 g (0,01 Mol) Benzylamin wie zur Herstellung von 84 umgesetzt. Farblose Kristallnadeln, Schmp. 164° (aus Methanol). Ausbeute 85% d.Th.

$C_{20}H_{17}O_3N$ (319,37)

Ber.: C 75,22 H 5,37 N 4,39

Gef.: C 74,98 H 5,10 N 4,30

UV (Methanol): 333 nm

IR: 3200, 3050, 2920, 1760, 1630, 1600 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO): δ 10,09 (t, 1H, D_2O), 7,39-7,29 (m, 10H),
6,81 (s, 1H), 5,16 (d, 2H), 2,43 (s, 3H).

64. 5-Benzyliden-2-oxo-4-phenylhydrazino-2,5-dihydrofuran-
3-carbonsäure-methylester (91)

Die Herstellung erfolgt aus 1,23 g (0,005 Mol) 16 und 1,08 g (0,01 Mol) Phenylhydrazin analog 84. Farblose Nadeln, Schmp. 204° (aus Methanol). Ausbeute 90% d.Th.

$C_{19}H_{16}O_2N_2$ (304,35)

Ber.: C 74,88 H 5,30 N 9,20

Gef.: C 74,72 H 5,30 N 9,27

UV (Methanol): 333 nm

IR: 3300, 3170, 3050, 2960, 1755,
1685, 1610, 1585 cm^{-1} .

65. 4-Benzylamino-5-benzyliden-2-oxo-2,5-dihydrofuran-
3-carbonsäure-äthylester (92)

Darstellung analog 89 aus 1,30 g (0,005 Mol) 17 und 1,07 g (0,01 Mol) Benzylamin. Farblose Kristalle, Schmp. 167° (aus Methanol). Ausbeute fast quantitativ.

$C_{21}H_{19}O_4N$	(349,39)
Ber.:	C 72,19 H 5,48 N 4,01
Gef.:	C 72,20 H 4,70 N 3,85
UV (Methanol):	328 nm
IR:	3280, 3050, 2970, 1775, 1660, 1610 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO):	δ 8,75 (t, 1H, D_2O), 7,30-7,82 (m, 10H), 6,88 (s, 1H), 4,94 (d, 2H) 4,19 (q, 2H), 1,19 (t, 3H).

66. 5-Benzyliden-4-morpholino-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-car-
bonsäure-äthylester (93)

Die Herstellung erfolgt analog 89 aus 1,30 g (0,005 Mol) 17 und 0,87 g Morpholin. Farblose Kristalle, Schmp. 129° (aus Äthanol), Ausbeute fast quantitativ.

$C_{18}H_{19}O_5N$	(331,36)
Ber.:	C 65,85 H 5,72 N 4,27
Gef.:	C 65,99 H 5,62 N 4,05
UV (Methanol):	340 nm

IR: 2960, 2880, 1770, 1685, 1600, 1570 cm^{-1} .
 NMR (d_6 -DMSO): 7,32-7,98 (m, 5H), 6,67 (s, 1H),
 4,20 (q, 2H), 3,73 (s, 6H), 1,22 (t, 3H).

67. 5-Benzyliden-4-methylamino-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-
carbonsäure-t-butylester (94)

96 wird in Methanol gelöst und mit überschüssiger äthan-
 olierischer Methylaminlösung im Autoklaven 20 Min. lang auf
 120° erwärmt. Beim Erkalten erhält man farblose Kristalle.
 Smp. 215° (Zers., aus Methanol), Ausbeute 70% d.Th.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ (301,35)
 Ber.: C 67,76 H 6,35 N 4,65
 Gef.: C 67,89 H 6,29 N 4,78
 UV (Methanol): 314 nm
 IR: 3290, 3210, 3010, 2980, 2930, 1680,
 1650, 1620 cm^{-1} .
 NMR (d_6 -DMSO): δ 8,17 (s, 1H, D_2O), 7,00-7,38 (m, 5H),
 2,73 (s, 3H), 1,38 (s, 9H)

68. 5-Benzyliden-4-methoxy-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbon-
säure-t-butylester (26)

Durch Methylieren von 19 mit Diazomethan in Äther erhält man 26 als farbloses Pulver. Schmp. 92° (Zers., aus Essigester)
Ausbeute fast quantitativ.

$C_{17}H_{18}O_5$	(302,33)
Ber.:	C 67,54 H 6,00
Gef.:	C 67,62 H 5,86
UV (Methanol):	331 nm
IR:	2970, 1775, 1715, 1610 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	δ 7,32-7,95 (m, 5H), 6,57 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

69. 5-Benzyl-2-oxo-4-phenylhydrazino-2,5-dihydrofuran-3-car-
bonsäuremethylester (97)

1,31g (0,005 Mol) 23 werden mit 1,08g (0,01 Mol) Phenylhydrazin
wie zur Herstellung von 89 umgesetzt. Farblose Kristalle,
Schmp 163° (aus Essigester). Ausbeute 75% d.Th.

$C_{19}H_{18}O_4N_2$	(338,36)
Ber.:	C 67,45 H 5,36 N 8,28
Gef.:	C 67,79 H 5,38 N 8,28
UV (Methanol):	231 nm
IR:	3260, 3240, 3050, 2960, 1740, 1690, 1630 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO):	δ 9,82 (s, 1H, D_2O), 8,30 (s, 1H, D_2O), 6,80-7,55 (m, 10H), 5,28 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,27 (m, 2H).

70. 3-[2-(2-hydroxystyryl)] -1-phenyl-2-pyrazolin-5-on (98)

100 mg 91 werden in 10 ml DMSO gelöst und 2 Stunden lang auf 120° erhitzt. Dabei färbt sich die Lösung dunkelbraun. Durch Zusatz von Wasser wird ein braunes Pulver ausgefällt, nach Trennung auf einer Kieselgel-Säule erhält man farblose Kristalle. Schmp. 182° (Ver., aus 80%igem Methanol). Rohausbeute 65%.

$C_{17}H_{14}O_2N_2$	(278,31)
Ber.:	C 73,36 H 5,07 N 10,05
Gef.:	C 73,20 H 5,00 N 10,06
UV (Methanol):	268 nm
IR:	2500-3140, 1790, 1595 cm^{-1}
NMR	siehe Abbildung

71. (5-Benzyliden-3-methoxycarbonyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-4-yl)-alonsäuredimethylester (22)

Zur Lösung von 0,23g (0,01 Grammatom) Natrium in 20 ml Methanol fügt man 1,32g (0,01 Mol) Malonsäuredimethylester und tropft danach 1,24g (0,005 Mol) 16, gelöst in 10 ml Methanol, unter kräftigem Rühren langsam zu. Dabei färbt sich die Lösung kräftig rot. Nach einer Stunde wird mit 50 ml Wasser verdünnt und mit 1n-Salzsäure unter Kühlung angesäuert. Man erhält ein gelbliches, amorphes Pulver. Schmp. 128° (aus Methanol). Ausbeute 65% d.Th.

$C_{18}H_{16}O_8$	(360,33)
Ber.:	C 60,00 H 4,48
Gef.:	C 60,24 H 4,40
UV (Methanol):	368 nm
IR:	3060, 1960, 1775, 1750, 1715, 1600 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO):	δ 7,43-7,96 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 5,83 (s, 1H, D_2O), 3,78 (s, 9H).

72. (5-Benzyliden-3-äthoxycarbonyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-4-yl)-cyanessigsäuremethylester (100)

1,32g (0,005 Mol) 17 werden mit 0,23g Natrium (0,01 Grammatom)

und 0,99g (0,01 Mol) Cyanessigsäuremethylester wie zur Herstellung von 98 umgesetzt . Farblose Kristalle, Schmp. 156° (aus Methanol), Ausbeute 60% d.Th.

$C_{18}H_{15}O_6N$	(341,33)
Ber.:	C 63,34 H 4,43 N 4,10
Gef.:	C 63,60 H 4,38 N 3,95
UV (Methanol):	348 nm
IR:	3090, 3000, 2910, 1790, 1710, 1590 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO):	δ 8,85 (s,1H, D_2O), 7,40-8,95 (m,5H), 7,32 (s,1H), 4,19 (q,2H), 3,68 (s,3H), 1,28 (t,3H).

73. 5-Benzyliden-4-methoxy-2,5-dihydrofuran-2-on (101)

18 wird in Äther mit überschüssigem Diazomethan umgesetzt. Nach dem Abdampfen bleibt ein farbloses Pulver zurück. Schmp. 138°, Ausbeute fast quantitativ.

$C_{12}H_{10}O_3$	(202,21)
Ber.:	C 71,28 H 4,98
Gef.:	C 71,39 H 5,20
UV (Methanol):	316 nm
IR:	3110, 3020, 2940, 1760, 1605 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO):	δ 7,30-8,99 (m,5H), 6,32 (s,1H), 5,69 (s,1H), 4,03 (s,3H).

74. 2-Benzyl-4-methoxy-cyclopenten-1,3-dion (104)

Zu einer Lösung von 0,14g (0,006 Grammatom) Natrium in 50 ml Methanol werden 1,01g (0,005 Mol) 102 gegeben, dann wird eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Die rote Lösung wird unter Eiskühlung mit saurem Ionenaustauscher angesäuert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch Umkristallisieren erhält man farblose Kristalle. Schmp. 85° (aus Diisopropyläther), Ausbeute 30-40%.

$C_{12}H_{10}O_3$

(202,21)

Ber.:

C 71,28 H 4,99

Gef.:

C 71,35 H 5,17

UV:

siehe Abbildung

IR:

3060, 2940, 1745, 1695, 1605 cm^{-1} .

NMR:

siehe Abbildung

Lebenslauf

Michael Haas	geboren am 27.7.1943 in Uffenheim als Sohn des Kaufmanns Erich Haas und seiner Ehefrau Frieda, geb. Zielbauer
Schulbildung	September 1949 bis Juli 1953 Volksschule in Uffenheim September 1953 bis Juli 1963 Realgymnasium in Uffenheim
Reifeprüfung	Juli 1963 in Uffenheim
Praktikantenzeit	Oktober 1963 bis September 1965 in der Engel-Apotheke, Ochsenfurt, Apotheker Rudolf Feike
Pharmazeutisches Vor-examen	September 1965 in Würzburg
Studium der Pharmazie	WS 1965/66 bis SS 1968 Universität Würzburg
Pharmazeutische Prüfung	Oktober 1968
Kandidatenzeit	1.11.1968 bis 30.4.1969 in der Bären-Apotheke Erbach, Apotheker Dr.H.Ehrlich
Promotion	Seit Sept. 1969 unter Anleitung von Prof.Dr.H.D.Stachel; zwischenzeitlich Nov. 1972 bis Febr. 1973 Wehrübung
Verwalter einer wissenschaftlichen Assistenten-stelle	seit November 1969

